

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

*На правах рукописи*

**Ткаченко Илья Михайлович**

**ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ДИ- И ТРИКАРБОНИЛЬНЫХ  
СОЕДИНЕНИЙ ГОМОАДАМАНТАНОВОГО РЯДА**

Специальность 02.00.03 - Органическая химия

диссертация на соискание  
учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель  
д. х. н., проф.

Климочкин Ю.Н.

Самара 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1 Ретро- и семипинаколиновые перегруппировки.....	10
1.1.1 Семипинаколиновые перегруппировки I типа.....	20
1.1.2 Семипинаколиновые перегруппировки II типа.....	24
1.1.3 Семипинаколиновые перегруппировки III типа.....	37
1.1.4 Семипинаколиновые перегруппировки IV типа.....	43
1.2 Синтез и превращения 4,5-дизамещенных гомоадамантанов.....	47
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	57
2.1 Модификация метода синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата.....	58
2.2 Синтез 4,4-дизамещенных гомоадамантан-5-онов.....	61
2.2.1 Реакции этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата с гетероатом- центрированными электрофильными агентами.....	61
2.2.2 Реакции этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата с углерод- центрированными электрофильными агентами.....	67
2.3 Кислотно-катализируемые превращения в ряду производных гомоадамантан-5-она.....	73
2.3.1 Перегруппировка типа Вагнера-Меервейна функциональных производных гомоадамантан-5-онов.....	74
2.3.2 Превращения $\beta$ -дикарбонильных соединений адамантанового и гомоадамантанового ряда в условиях реакции Шмидта.....	83
2.4 $\beta$ -Кетоэфиры гомоадамантанового ряда в реакциях с нуклеофильными агентами.....	87

2.4.1 Расщепление этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его производных под действием нуклеофильных реагентов .....	87
2.4.2 Синтез гетероциклических соединений гомоадамантанового ряда.....	94
2.5 Биологическая активность синтезированных соединений.....	99
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	102
3.1 Реагенты, оборудование и методики исследования.....	102
3.2 Синтез исходных соединений.....	103
3.3 Синтез этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата .....	104
3.4 Синтез 4,4-дизамещенных гомоадамантан-5-онов .....	105
3.5 Кислотно-катализируемые превращения в ряду производных гомоадамантан-5-она.....	124
3.6 $\beta$ -Кетоэфиры гомоадамантанового ряда в реакциях с нуклеофильными агентами .....	136
ВЫВОДЫ.....	151
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	188

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

кат	катализатор	
<i>m</i> -CPBA	<i>мета</i> -хлорнадбензойная кислота	
СП	семипинаколиновая перегруппировка	
CPL	хиральная фосфорная кислота	
DABCO	диазабциклоундецен	
FG	функциональная группа	
GO	графен-оксид	
<i>in vitro</i>	в пробирке	
<i>in situ</i>	в реакционной смеси	
LED	светодиод	
LG	уходящая группа	
MOM	метоксиметил-	
orange CRET	оранжевый катион-радикал для одноэлектронного окисления	
PC	фотокатализатор	
Phth	фталоил-	
ppy	полипиррол	
Selectfluor	дитетрафторборат	1-фтор-4-хлорметил-1,4- диазониабцикло[2.2.2]октана
TBHP	<i>трет</i> -бутилгидропероксид	
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил-	
TEA	триэтиламин	
TEMPO	2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил	
TFAA	трифторуксусный ангидрид	
Tf	трифлил-	
TfPA	трифторперуксусная кислота	
TMEDA	тетраметилэтилендиамин	
TMS	триметилсилил-	



## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Каркасные углеводороды представлены большим разнообразием молекулярных форм и размеров. Особое место среди каркасных соединений занимает адамантан, производные которого нашли применение во многих сферах. Среди них наибольшее внимание привлекает область медицинской химии, а также возможность изучения фундаментальных свойств каркасных систем. Производные гомоадамантана как ближайшего гомолога адамантана изучены в гораздо меньшей степени, что в значительной мере связано с их малой синтетической доступностью. Среди известных производных гомоадамантана существуют соединения, обладающие противовирусной, антимикотической, антибактериальной и NMDA-ингибирующей активностью. Гомоадамантановый фрагмент также входит в состав большого числа природных соединений, отдельные представители которых обладают цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток.

Синтетические стратегии, использующие  $\beta$ -дикарбонильные субстраты для дизайна различных функционально замещенных и гетероциклических производных с потенциальной биологической активностью, получили широкое распространение в органическом синтезе. В связи с этим  $\beta$ -дикарбонильные соединения гомоадамантанового ряда представляют интерес для синтеза библиотек новых производных гомоадамантана. В свою очередь, вопрос о влиянии особенностей каркасной архитектуры на реакционную способность  $\beta$ -дикарбонильного фрагмента кетоэфиров на сегодняшний день также является открытым. Совокупность вышеупомянутых факторов диктует необходимость синтеза новых производных гомоадамантана и их исследования на предмет химических и биологических свойств.

**Цель и задачи научного исследования.** Целью работы является исследование химических свойств  $\beta$ -кетоэфиров гомоадамантанового ряда и поиск методов синтеза новых полизамещенных производных гомоадамантана на

базе превращений ди- и трикарбонильных соединений каркасного строения. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- разработка оптимального метода получения этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата;
- синтез 4-замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилатов, синтез гетероциклических соединений на основе превращений этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его 4-замещенных;
- исследование химического поведения этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его 4-замещенных в условиях расщепления  $\beta$ -дикарбонильных соединений (ретро-реакции Кляйзена);
- поиск методов синтеза полизамещенных гомоадамантанов на основе кислотно-катализируемой перегруппировки 4-замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилатов;
- исследование превращений 4-замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилатов под действием восстановителей, поиск путей синтеза каркасных аналогов  $\gamma$ -аминомасляной и  $\delta$ -аминовалериановой кислот.

**Научная новизна.** Предложен удобный способ синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. На его основе получен ряд новых 4,4-дизамещенных гомоадамантан-5-онов. Обнаружено, что некоторые  $\alpha,\alpha$ -дизамещенные гомоадамантан-5-оны способны в кислой среде вступать в перегруппировку типа Вагнера-Меервейна. Разработан подход к ранее неизвестным соединениям гомоадамантанового, бис-гомоазадамантанового, бицикло[3.3.1]нонанового ряда, в том числе спиро- и [4,5]аннелированным с каркасом гетероциклическим системам, а также 2,4-ди- и 2,3,4-тризамещенным гомоадамантанам. Изучено химическое поведение этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его производных в реакциях с нуклеофильными агентами и показана пониженная реакционная способность кетонной карбонильной группы данного субстрата как представителя класса  $\beta$ -дикарбонильных соединений, а

также стабильность каркасной системы в условиях реакций нуклеофильного расщепления.

**Практическая значимость** заключается в синтезе обладающих ограниченной конформационной подвижностью каркасных соединений, являющихся аналогами либо синтетическими предшественниками аналогов  $\gamma$ -аминомасляной и  $\delta$ -аминовалериановой кислот. Некоторые из полученных производных гомоадамантиана являются потенциальными низкомолекулярными ингибиторами M2-ионного канала вируса гриппа типа А, а также р7 канала вируса гепатита С. Среди полученных производных гомоадамантиана удалось обнаружить соединения, обладающие умеренной активностью против вируса диареи крупного рогатого скота (*BVDV*), используемого в качестве суррогатной модели вируса гепатита С *in vitro*.

**Личный вклад автора.** Диссертация соответствует паспорту научной специальности 02.00.03 «Органическая химия». Автором работы был предложен новый метод получения полизамещенных гомоадамантианов, которые были охарактеризованы современными физико-химическими методами анализа, составлен литературный обзор, а также подготовлены публикации по теме диссертации. Эксперименты в рамках синтетической части работы по теме диссертации выполнены автором лично либо при его непосредственном участии.

**На защиту выносятся следующие положения:**

- удобный метод синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата;
- особенности химического поведения этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата;
- синтез и реакции нуклеофильного расщепления  $\alpha$ -замещенных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата;
- окисление этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата кислородом воздуха в присутствии оснований;
- перегруппировка типа Вагнера-Меервейна в ряду  $\alpha,\alpha$ -дизамещенных гомоадамантиан-5-она;

- синтез гетероциклических соединений гомоадамантанового ряда.

**Достоверность полученных данных** гарантирована применением совокупности современных физико-химических методов установления структуры и индивидуальности синтезированных соединений: данных рентгеновской дифракции на монокристаллах, элементного анализа, хроматомасс-спектрометрии, ИК-спектроскопии,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии, включая двумерные гомо- и гетероядерные корреляционные эксперименты.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В данной работе применялись общепринятые методы органического синтеза, а также современные физико-химические способы установления строения синтезированных соединений.

**Объекты исследования:** этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат и его 4-замещенные производные, *трет*-бутил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат, этил-5-гидроксигомоадамантил-4-карбоксилат.

**Апробация работы и публикации.** Результаты диссертационной работы опубликованы в 3 научных статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований, индексируемых в Web of Science и Scopus, а также в 5 тезисах докладов всероссийских и международных научных конференций: WSOC 2017 «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Красновидово, 2017); XVIII Российская молодежная научная конференция с международным участием (Екатеринбург, 2018); «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2018); XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Санкт-Петербург, 2019); XXXII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2019).

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 200 страницах машинописного текста, содержит 6 таблиц, 4 рисунка, состоит из

введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка литературы, включающего 327 наименований, и приложения. Нумерация соединений в автореферате идентична нумерации в диссертации.

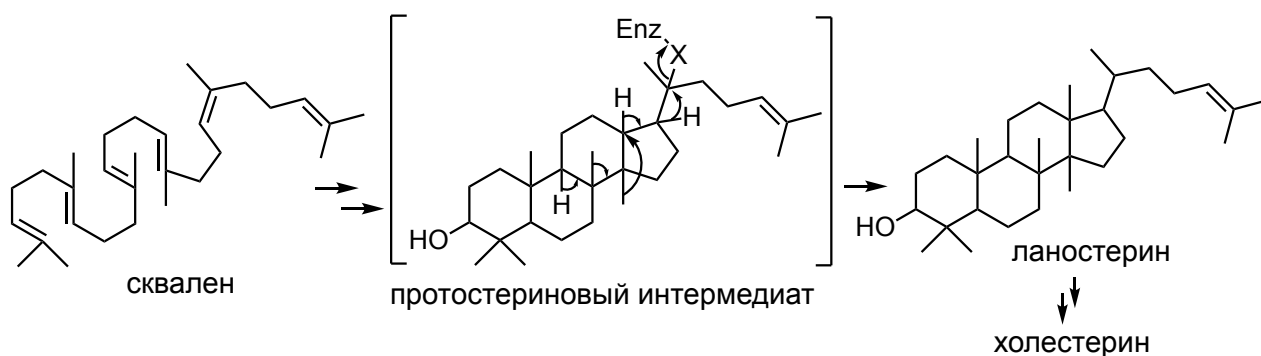
*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания №0778-2020-0005.*

## 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1 Ретро- и семипинаколиновые перегруппировки

Перегруппировки с участием электрофильных интермедиатов представляют важный класс реакций, которые позволяют производить значительные изменения в структуре органических соединений в одну стадию. Такая возможность обусловлена тем, что первоначальное образование электрофильного (в т.ч. карбокатионного) центра в условиях реакции может приводить к многочисленным последовательным алкильным или гидридным миграциям. Зачастую такие превращения являются неочевидными и приводят к совершенно неожиданным результатам, вследствие чего их относят к реакциям, не поддающимся ретросинтетическому анализу [1]. В общем случае реакции данного типа носят название перегруппировок Вагнера-Меервейна [2]. Ретропинаколиновая перегруппировка кетонов является ярким, но отнюдь не частым примером такого превращения. В литературе данная реакция также встречается под названием «перегруппировка Наметкина», в основе которой лежит 1,2-сдвиг метильной группы. При этом субстратами в таких реакциях выступают не только карбонильные соединения [3].

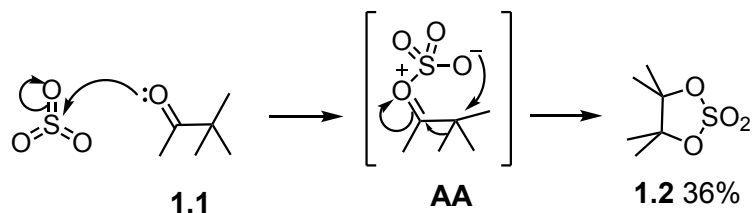
Примечательно, что процессы такого рода имеют место в ходе биосинтеза жизненно-важных молекул [4], таких как холестерин, на одной из стадий образования которого происходят многократные алкильные сдвиги: в процессе превращения протостеринового интермедиата в ланостерин осуществляется двукратная 1,2-миграция метильной группы и двукратный 1,2-гидридный сдвиг [5]. В целом, перестройки углеродного скелета в субстратах стероидного ряда являются нередким явлением при кислотном катализе [6-11] и в сольволитических условиях [12,13].



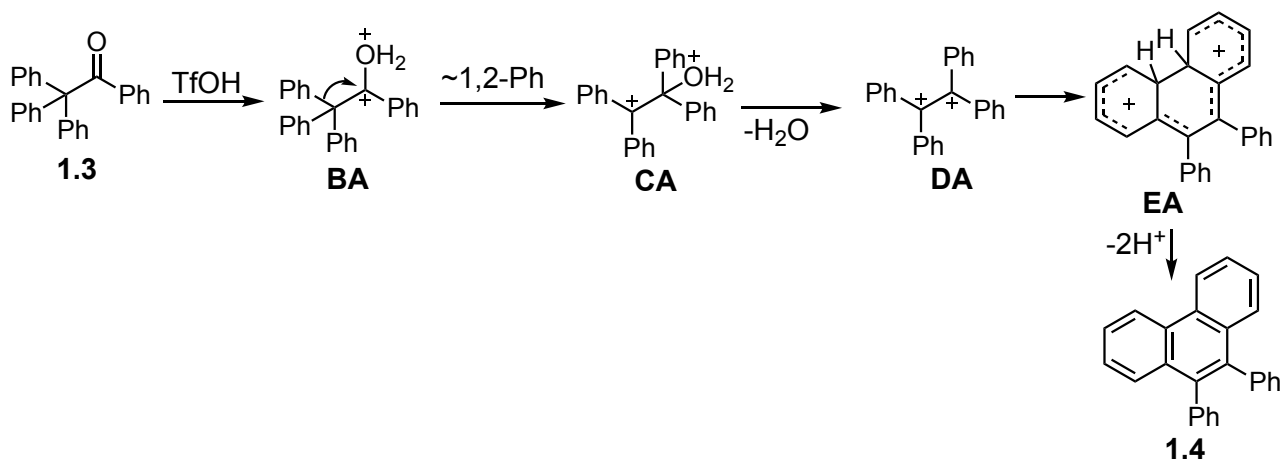
Помимо превращений кетонов в производные гликолей к ретропинаколиновым перегруппировкам относят превращения спиртов и их производных в алкены под действием кислотных реагентов, сопровождающиеся алкильными или гидридными миграциями (ретропинаколиновое элиминирование) [14-30], или в продукты захвата перегруппированных карбокатионных интермедиатов добавленными нуклеофильными агентами [31,32]. Такая вариация также встречается под названием «пинакоиловая» или «пинаколиловая» перегруппировка [33]. Кроме как в кислой среде, ретропинаколиновая реакция возможна также в основных условиях. Данный вариант относится к модификациям ретропинаколиновой перегруппировки [34-37], применение которых обосновано в тех случаях, когда кислотные агенты провоцируют осмоление или приводят к многокомпонентным смесям. Перечисленные случаи выходят за рамки сферы интересов данного литературного обзора, в связи с чем не будут рассматриваться более подробно.

Движущей силой пинаколиновой перегруппировки является промежуточное образование стабилизированного карбонил-ониевого катиона, который в результате потери протона претерпевает превращение в карбонильное соединение. Малая распространенность ретропинаколиновой перегруппировки связана с тем, что для ее протекания необходимо наличие промотирующих факторов, которые способствуют термодинамической стабилизации продуктов реакции и нивелируют прямой процесс. К таким факторам относится, например, реализация 5- или 6-членного переходного состояния с участием соседних групп или присутствующих реагентов с последующим образованием цикла. Наиболее простым примером является превращение пинаколина (1.1) в

тетраметилэтиленсульфат (**1.2**), происходящее при обработке **1.1** серным ангидридом. Низкий выход **1.2** обусловлен образованием побочных продуктов  $\alpha$ -сульфирования кетона **1.1** [38].

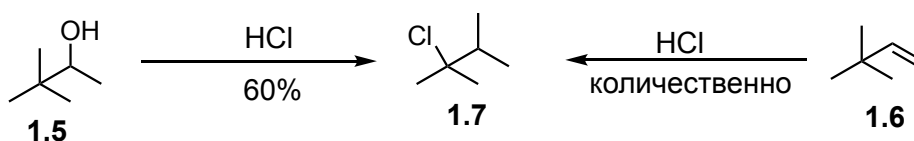


Внутримолекулярная электрофильная атака перегруппированного карбокатиона на ароматический заместитель также может служить фактором необратимости ретропинаколиновой перегруппировки. Это можно наблюдать на примере реакции **1.3** с трифторметансульфокислотой [39].



Ранние представления о механизме перегруппировок ретропинаколинового и пинаколинового типа включали идею о том, что более стерически затрудненный карбокатион имеет тенденцию к превращению в менее затрудненный и более устойчивый, однако вышеуказанная точка зрения находится в противоречии со многими экспериментальными фактами:

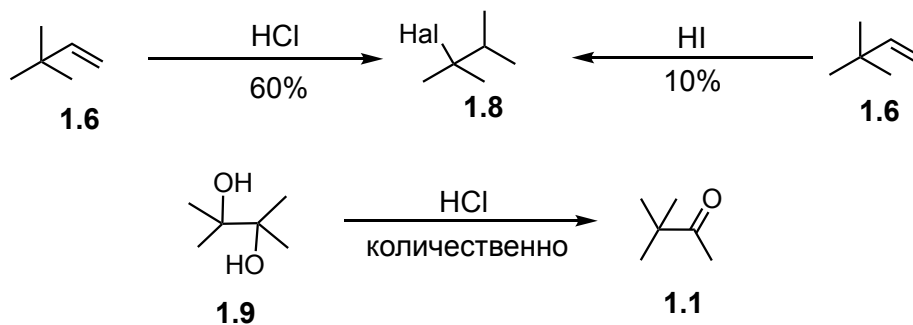
– стерически затрудненные спирты (например, **1.5**) дают значительно больше продукта перегруппировки, чем соответствующие алкены (**1.6**);



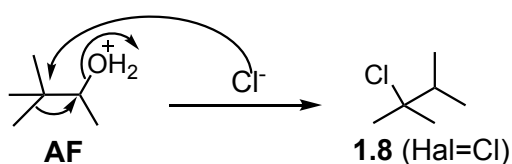
– соотношение долей продуктов перегруппировки (например, **1.8**) и присоединения к двойной связи алкена **1.6** уменьшается от соляной к



йодоводородной кислоте, а пинакон **1.9** при использовании соляной кислоты превращается исключительно в пинаколин **1.1**.

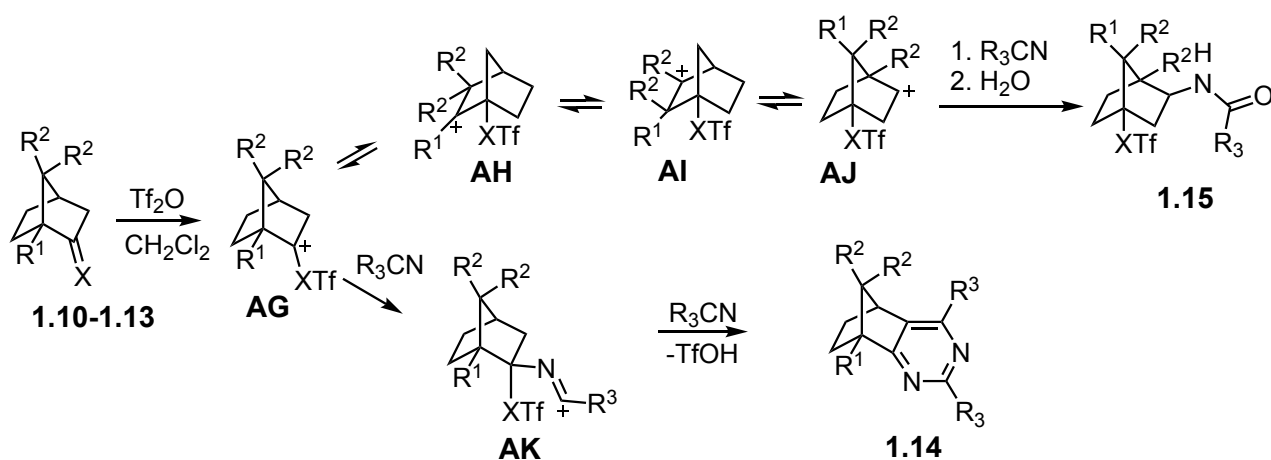


Данные позиции указывают на то, что, во-первых, миграция метильной группы в большей степени осуществляется с участием оксониевого иона, а не карбокатионного интермедиата и, во-вторых, в элементарном акте перегруппировки должно принимать участие основание. Таким образом, взаимодействие пинаколилового спирта с хлороводородом можно рассматривать как атаку хлорид-иона на  $\beta$ -углеродный атом, результатом которой является формальное замещение метильного карбаниона.



Электронодонорные заместители при  $\beta$ -углеродном атоме в таком случае будут препятствовать перегруппировке, равно как и высокая степень электронной плотности на реакционном центре основания, что и наблюдается на практике [40]. При рассмотрении систем, в которых  $\beta$ -углеродный атом малодоступен для подхода реагента, для объяснения полученных результатов часто пользуются моделью, включающей возможность образования неклассического карбокатиона, в котором мигрирующая группа связана с двумя атомами углерода двухэлектронной трехцентровой связью за счет перекрывания двух  $sp^3$ -гибридных орбиталей. Однако интермедиаты такой структуры предпочтительны лишь в случае конформационно-ограниченных напряженных систем [41].

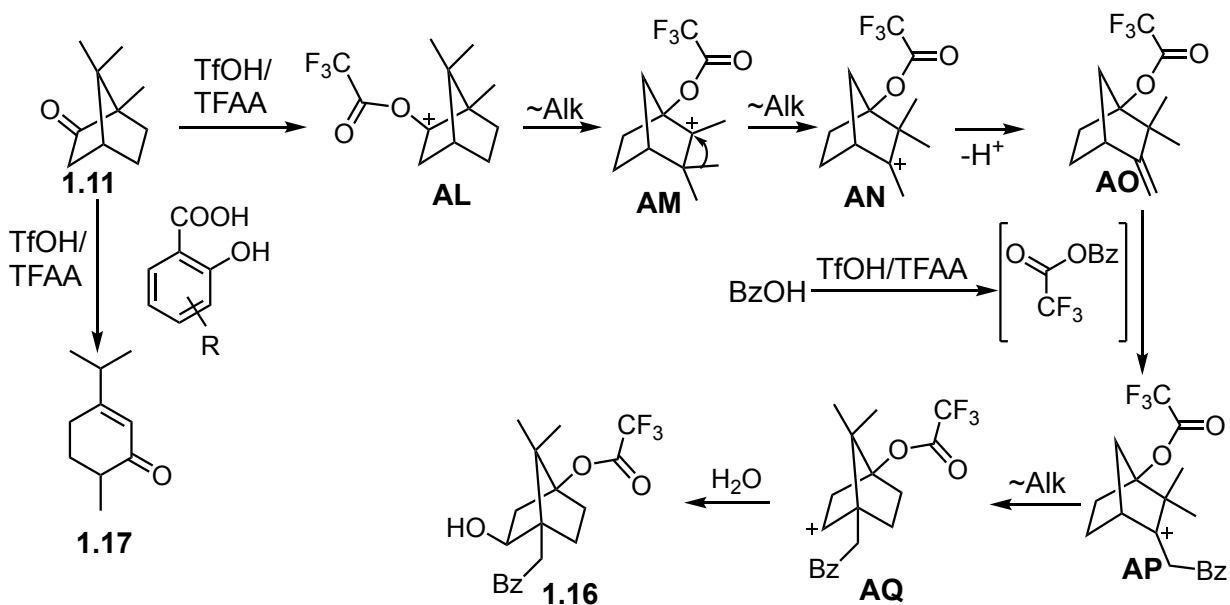
Примеры кислотно-катализируемой ретропинаколиновой перегруппировки встречаются на алициклических субстратах. Авторы [42] столкнулись с перегруппировкой ретропинаколинового типа при попытке синтеза пиримидинов, конденсированных с каркасом норборнан-2-она (**1.10**,  $R^1=R^2=H$ ,  $X=O$ ), камфоры (**1.11**  $R^1=R^2=CH_3$ ,  $X=O$ ), фенхона (**1.12**  $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$ ,  $X=O$ ), 1-метилнорборнан-2-она (**1.13**  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$ ,  $X=O$ ). Отмечается, что захват первоначально образующегося карбонил-ониевого катиона **AF** нуклеофилом в целом происходит быстрее, чем перегруппировка, конкурирующая с данным процессом. Метильный заместитель в положении 1 в камфоре (**1.11**) и в метилнорборнан-2-оне (**1.13**) способствует увеличению доли продукта перегруппировки **1.15**, что авторы объясняют стерическими препятствиями для *экзо*-атаки нуклеофила на **AF**, из-за чего увеличивается время жизни карбокатиона. Данное предположение было подкреплено тем, что в случае реакции камфоры с триформетансульфовым ангидридом наблюдались исключительно продукты перегруппировки.



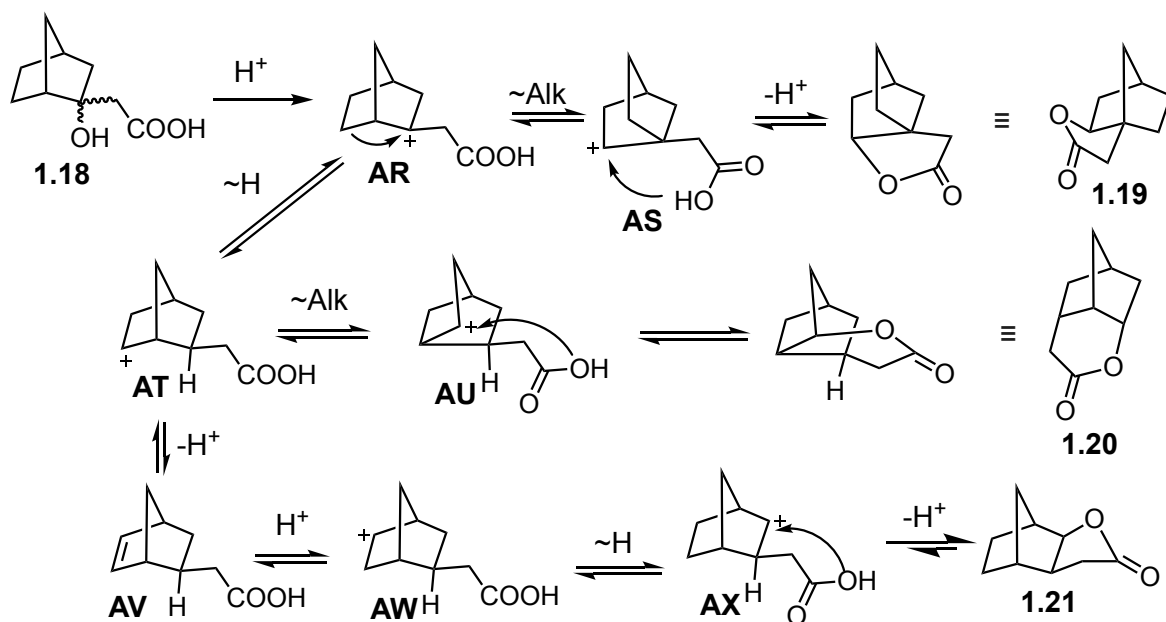
Карбокатион, **AG** генерированный из норборнан-2-тиона (**1.10**,  $R^1=R^2=H$ ,  $X=S$ ) в аналогичных условиях более склонен к перегруппировке, чем к захвату нуклеофилом, а в случае карбокатиона, генерируемого из тиокамфоры (**1.11**  $R^1=R^2=CH_3$ ,  $X=S$ ), реализуется исключительно захват нуклеофилом без протекания перегруппировки. Таким образом в случае кислородного аналога наблюдается бóльшая тенденция к реализации алкильного сдвига, что предположительно связано с бóльшим индуктивным эффектом  $TfO^-$ , в

сравнении с TfS-группой. В целом с тиокамфорой в условиях данной реакции были получены противоположные результаты относительно наблюдаемых с камфорой [43]. Таким образом, присутствует контраст между свойствами кетонов и соответствующих им тиокетонов в условиях перегруппировок типа Вагнера-Меервейна.

Эффективным реагентом для генерирования катионных интермедиатов может служить смесь TfOH с TFAA. Данная система обладает чрезвычайно высокой трифторацетилирующей способностью. Добавление органических кислот к данной смеси позволяет *in situ* получать их смешанные ангидриды с трифторуксусной кислотой. Последние в присутствии трифторметансульфо кислоты также весьма реакционноспособны, например, в реакциях ацилирования кратных углерод-углеродных связей. Так, взаимодействие камфоры (**1.11**) со смесью TfOH/TFAA/BzOH ведет к образованию продукта бензоилирования-перегруппировки **1.16**. Отмечено, что использование в качестве реагента замещенных салициловых кислот в системе TfOH/TFAA ведет к фрагментации с образованием **1.17**, что авторы объясняют эффектом *орто*-гидроксильной группы, которая препятствует реализации перегруппировки Вагнера-Меервейна на первой стадии и облегчает разрыв углерод-углеродной связи, проводящий к деструкции каркасной системы [44].



Легкодоступная рацемическая 2-гидроксиноборнил-2-уксусная кислота (**1.18**) также склонна под действием кислот к превращению в лактоны **1.19-1.21**, соотношение которых зависит от условий проведения синтеза. Состав продуктов реакции **1.18** при использовании серной кислоты определяется временем синтеза. Хронология образования продуктов **1.19-1.21** имеет следующую последовательность: в кинетически контролируемых условиях происходит образование **1.19**, который далее с течением времени претерпевает перегруппировку в **1.20** и затем в **1.21** в качестве термодинамически контролируемого продукта [45].



Термин «семипинаколиновая перегруппировка» (далее – *СП*) впервые был введен Тиффено в 1923 г. для описания особого типа пинаколиновой перегруппировки, в ходе которой вторично-третичный гликоль претерпевает алкильную или гидридную 1,2-миграцию по направлению к вторичному атому углерода. На сегодняшний день различные вариации перегруппировок, которые имеют то или иное отношение к пинаколиновой перегруппировке, но не являются ею, принято относить к семипинаколиновым. С механистической точки зрения все подобные процессы объединяет образование промежуточных углерод-центрированных электрофильных интермедиатов (включая, но не ограничиваясь карбокатионами), по отношению к электрофильному центру

которых в  $\alpha$ -положении присутствует связь С-О. Такие интермедиаты имеют высокую склонность к алкильным или гидридным миграциям с образованием карбонилсодержащих продуктов. Привлекательность данного синтетического метода обусловлена широким разнообразием вариантов генерирования такого электрофильного центра. Кроме того, в большинстве случаев имеет место высокая стерео- и региоселективность процесса в сравнении с пинаколиновой перегруппировкой [46]. В терминах правила Вудворда-Хоффмана [47] переходное состояние согласованных термически разрешенных [1,2]-алкильных миграций к электрофильному центру, содержащему уходящую группу, можно описать дескриптором  $[\sigma 2_s + \sigma 2_s]$ . Если атом углерода, в направлении которого происходит миграция несет вакантную р-орбиталь, то дескриптор будет иметь вид  $[\omega 0_s + \sigma 2_s]$ . Исходя из геометрических соображений, в результате супраповерхностной миграции и при наличии асимметрического атома на мигрирующем центре его исходная конфигурация будет сохраняться в продукте реакции. В свою очередь для атома углерода, при котором находится уходящая группа и к которому происходит миграция будет наблюдаться обращение конфигурации вследствие перекрывания орбитали мигрирующей связи с разрыхляющей орбиталью связи С-LG в переходном состоянии перегруппировки.

С точки зрения характера электрофильного углеродного центра большинство примеров *СП* можно классифицировать по 4-м типам:

– к первому типу относятся реакции, в которых электрофильный атом углерода связан с хорошей уходящей группой (OMs, OTs, Cl, Br, I, N<sub>2</sub><sup>+</sup>, SR, SeR и т.д.). 1,2-Миграция происходит благодаря разрыву связи С-LG в основных или кислотных условиях;

– второй тип представляют перегруппировки аллиловых спиртов и их производных. Генерирование карбокатиона в данном случае происходит в результате присоединения электрофилов к двойной С-С связи. Электрофильными реагентами могут выступать катионы галогенов, селена,

кислоты Льюиса (Бренстеда). Данная вариация широко известна в англоязычной литературе как «Prins-pinacol rearrangement»;

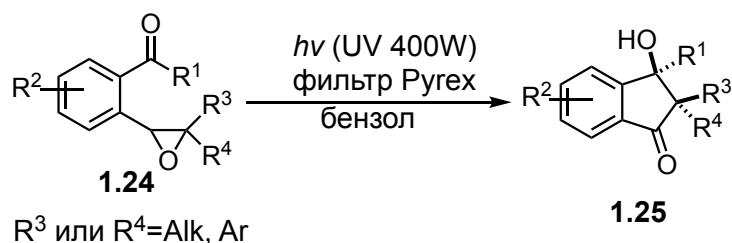
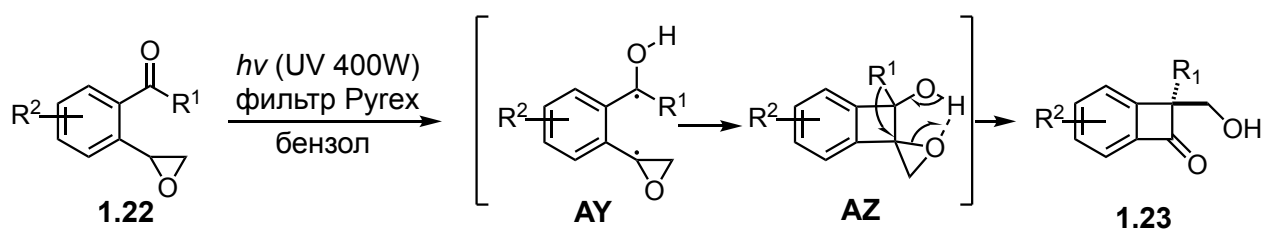
– третий тип включает перегруппировки 2,3-эпоксиспиртов и их производных. При этом электрофильным центром является атом углерода, находящийся в составе оксиранового цикла, а миграция происходит вследствие электрофильного раскрытия эпоксиды. В зависимости от структурных особенностей субстрата и условий реакции возможна как 1,2-, так и 2,3- и 3,2-миграция относительно оксиранового цикла;

– четвертый тип образуют перегруппировки  $\alpha$ -гидроксикетонов и иминов. Для него в литературе встречаются такие названия как «ацилоиновая перегруппировка» или « $\alpha$ -ketol rearrangement» только в англоязычном варианте.

Разнообразие субстратов для данной группы реакций позволяет избежать типичных проблем, возникающих при проведении пинаколиновой перегруппировки, таких как низкая региоселективность и ограниченность выбора условий для проведения реакции, а большой выбор электрофильных реагентов позволяет получать органические производные различных классов. Кроме того, одним из принципиально важных применений *СП* является энантиоселективный синтез, проведение которого возможно на основе лишь оптически активных исходных соединений без использования хиральных катализаторов и реагентов [46].

В целом, *СП* находят широкое применение в рамках стратегий синтеза большого числа природных соединений, для расширения, сужения циклов, как метод образования С-С связей, как синтетическая стратегия создания четвертичных стереоцентров, в том числе содержащих все углеродные заместители [48]. Помимо прочего, к *СП* с недавнего времени относят каскадные превращения, включающие генерирование карбокатионного центра в  $\beta$ -положении к азотсодержащей функциональной группе с последующей миграцией заместителей и образованием продукта или интермедиата иминиевого или иминного строения – аза-*СП* (4-й тип).

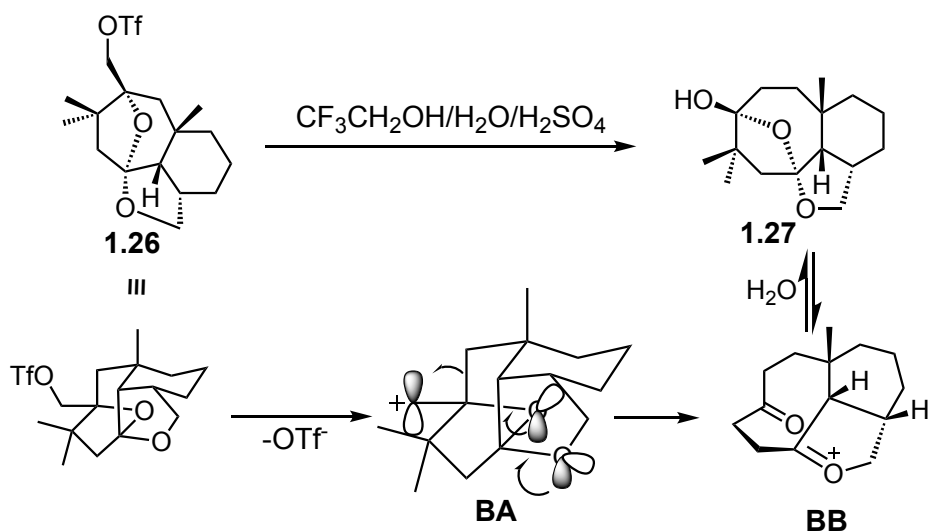
Как показывает практика, механизм *СП* может быть не только ионным. В ряде публикаций, связанных с превращениями типа *СП*, авторы обнаруживают их, не имея такой цели, что указывает на стохастичность данного вида реакций. Пример такой работы опубликован группой [49], которая при исследовании фотохимических превращений ароматических  $\gamma,\delta$ -эпоксикетонов **1.22** столкнулась с реакцией каскадного типа, включающей распад по Норришу II типа/*СП*. В ходе процесса происходило образование бензоциклобутанонов **1.23**. Методика синтеза исключает какие-либо катализаторы и кислотные агенты, а растворителем служит безводный бензол. Примечательно, что при добавлении кислоты Льюиса (напр. TMSOTf, InCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>) без облучения реакции не происходит. Также присутствие электронодонорных и акцепторных заместителей в *para*-положении по отношению к оксирановому циклу не оказывало заметного влияния на выходы продуктов перегруппировки. Совокупность данных фактов может говорить об отсутствии электрофильных интермедиатов в рассмотренном фотохимическом превращении. Напротив, наличие заместителей в терминальном положении оксиранового цикла в **1.24** изменяет направление реакции в сторону образования гидроксиинданонов **1.25** вследствие стабилизации радикального центра при соседнем атоме углерода.



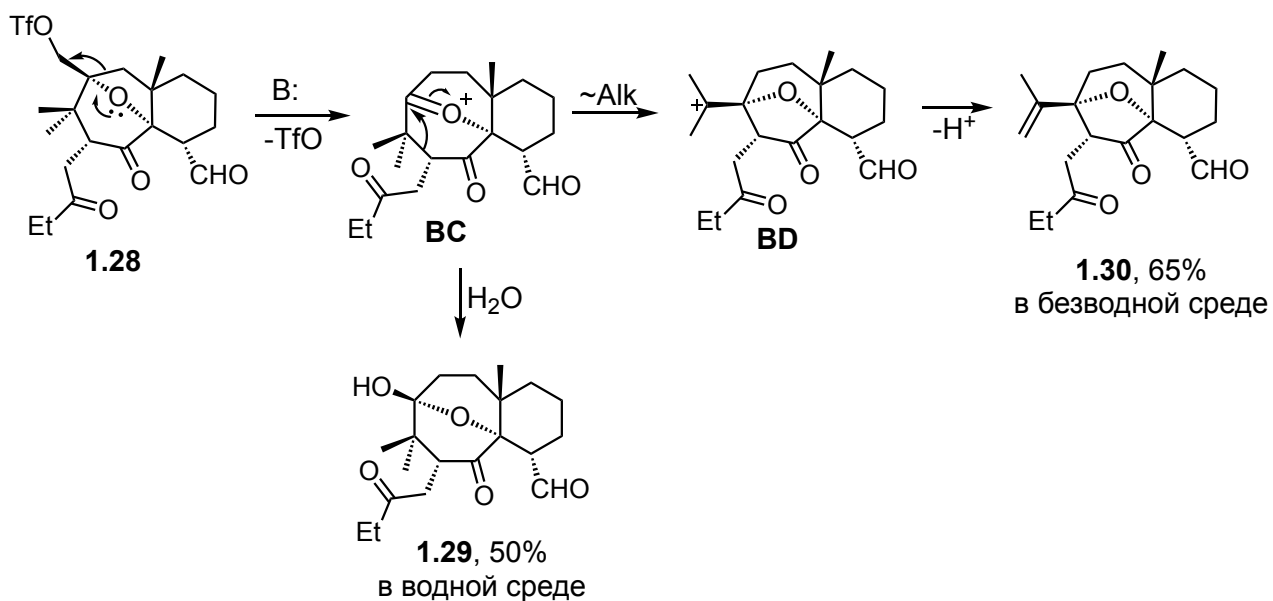
### 1.1.1 Семипинаколиновые перегруппировки I типа

В качестве классического примера использования *СП* в полных синтезах природных соединений можно привести исследование, опубликованное группой Магнуса в 1996 г. В работе [50] описан синтез алкалоидов тисового дерева – таксанов, который включает стадию *СП*, приводящую к расширению 7-членного цикла **1.26** на один атом углерода. Авторы обращают внимание на то, что мигрирующая способность более замещенных атомов многократно больше, чем менее замещенных, однако в рассматриваемом случае кислотно-катализируемой перегруппировки происходит сдвиг менее замещенного фрагмента. К тому же выход продукта **1.27** оказался количественным. Это говорит о том, что в циклических системах миграционная способность фрагментов цикла диктуется стереоэлектронным контролем, то есть мигрирующая группа должна быть расположена антиперипланарно относительно вакантной *p*-орбитали, равно как и одной из гибридных орбиталей каждого из эндоциклических атомов кислорода, несущих неподеленные пары электронов. Как показано на схеме ниже, для миграции более замещенного атома углерода необходимо, чтобы кислородный мостик, дальний от катионного центра, оказался «вывернутым вовнутрь циклической системы», что потребует значительных энергозатрат. При детальном рассмотрении взаимного расположения связывающих орбиталей С-С связей и несвязывающих орбиталей атомов кислорода становится очевидно, что миграция менее замещенного атома углерода предопределена стабильной конформацией соединения **1.26** и, следовательно, имеет минимальный энергетический барьер.

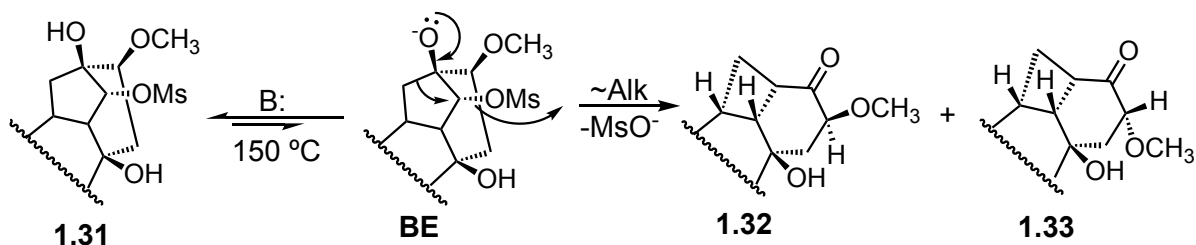




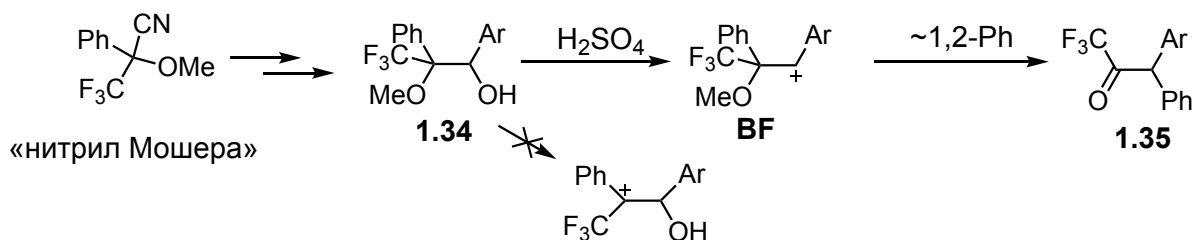
Другие примеры расширения цикла посредством *СП*, представленные в работе [50], проводились в присутствии ненуклеофильных оснований. При том, в одном из случаев выбор основания и растворителя сыграл определяющую роль в предпочтительном направлении реакции. Оказалось, что повышение нуклеофильности среды за счет добавления воды направляет реакцию по пути образования продукта расширения цикла **1.30** благодаря захвату соответствующего карбокатиона, а в ненуклеофильной среде происходит дальнейшая перегруппировка, вновь приводящая к сужению цикла с образованием **1.29**. В большинстве случаев продукты перегруппировки были получены с выходом более 80%, что говорит о высокой синтетической ценности метода.



Способ получения некоторых нордитерпеноидных алкалоидов, предложенный в работе [51], содержит стадию *СП*. В качестве субстрата был использован мономезилат **1.31**, перегруппировку которого удалось осуществить лишь при нагревании. По утверждению авторов, попытки провести реакцию в кислой среде приводили лишь к продуктам элиминирования, а перегруппированный продукт **1.32** не удавалось обнаружить вовсе. Появление в структуре продукта нового циклобутанового фрагмента можно отнести к весьма редким явлениям. Несмотря на это, продукт **1.32** был выделен с выходом 70% и его структурная формула была доказана методом РСА. В качестве побочного продукта был зафиксирован только эпимер **1.33**.

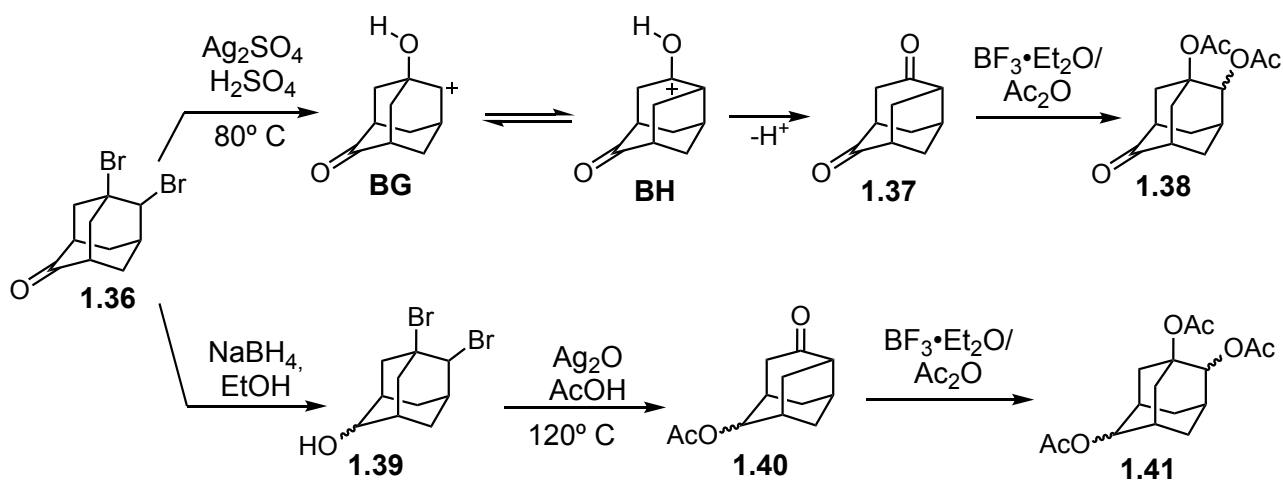


Одним из способов повышения региоселективности *СП* может служить введение функциональных групп, понижающих вероятность образования карбокатионного центра на геминальном атоме углерода. Такой случай описан для 2-метокси-2-трифторметил-1,2-диарилэтанола (**1.34**) [52]. По утверждению авторов, трифторметильная группа в соединениях типа **1.34** определяет региоселективность реакции благодаря дестабилизации карбокатионного центра на атоме углерода, связанном с ней. Исходные 1,2-диарилэтиленгликоли **1.34**, в свою очередь, могут быть легко получены из «нитрила Мошера».



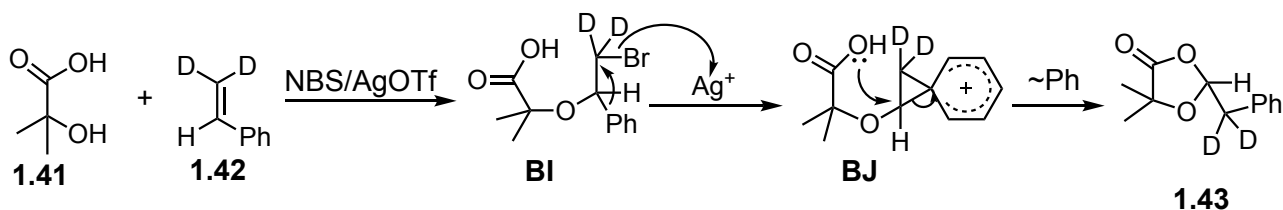
Команда ученых из университета штата Небраска в своей работе [53], посвященной синтезу 5,6-диацетоксиадамantan-2-она, (**1.38**) столкнулась с несколькими случаями семипинаколиновых перегруппировок I типа. При

попытке гидролиза **1.36** до соответствующего 5,6-диола при действии  $\text{Ag}_2\text{SO}_4$  в конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  вместо ожидаемого результата авторы столкнулись с адамантан-протоадамантановой перегруппировкой семипинаколинового типа, происходящей с образованием протоадамантановой структуры **1.37**. Предполагая, что карбонильная группа **1.36** оказывает дезактивирующее влияние на реакционную способность адамантанового ядра, перед проведением очередного эксперимента авторы подвергали исходный кетон **1.36** восстановлению в соответствующий спирт **1.39**. Тем не менее в реакции с оксидом серебра в уксусной кислоте вновь был выделен продукт протоадамантанового строения **1.40**. Обработка полученных протоадамантанов **1.37** и **1.40** смесью  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{Ac}_2\text{O}$  индуцировала реверсную протоадамантан-адамантановую перегруппировку ретропинаколинового типа, которая обеспечивала выход на целевые 5,6-дизамещенные адамантан-2-оны **1.38** и 1,2,6-тризамещенные адамантаны **1.41**.

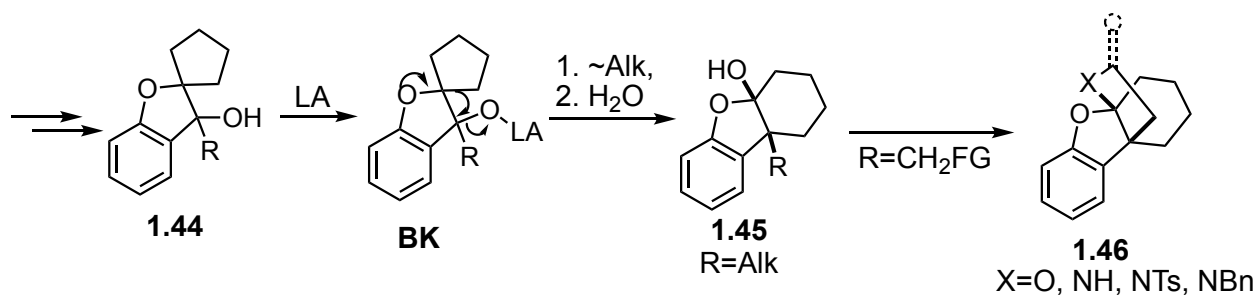


Реакция  $\alpha$ -гидроксикислот с производными стирола, стильбенами, пропенилбензолами, промотируемая системой  $\text{NBS}/\text{AgOTf}$ , осуществляется как геминальное окислительное присоединение к  $\beta$ -концу двойной связи виниларена и позволяет получать 1,3-диоксолан-4-оны **1.43** с выходами от 60 до 90%. Механистические исследования с виниларенами **1.42**, несущими дейтериевую метку, показали, что ключевой стадией служит миграция арильного заместителя

к  $\beta$ -углеродному атому алкенового фрагмента, происходящая через промежуточное образование фенонииевого иона **VJ** [54].



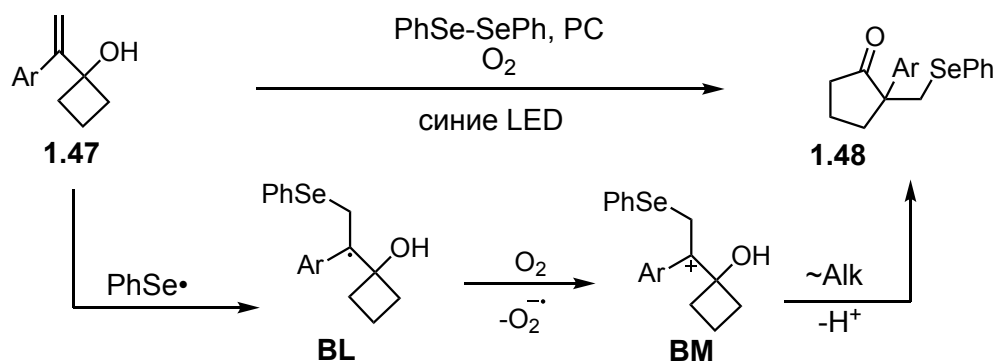
Трехстадийный синтез функциональных производных гидродибензофуранов **1.45-1.46**, ключевой стадией которого является *СП*, представлен в работе [55]. Введение функциональных групп в исходный **1.44**, которые способны к взаимодействию с оксониевым или полукетальным атомом кислорода на следующей стадии, позволяет с отличным выходом получать структуры **1.46** с дополнительным конденсированным гетероциклическим фрагментом. Алкильные, арильные, алкенильные, гетероциклические (например, тетразольные) фрагменты также могут быть успешно введены в  $\beta$ -положение аналогичным путем без заметного влияния на выход продукта перегруппировки **1.45**.



### 1.1.2 Семипинаколиновые перегруппировки II типа

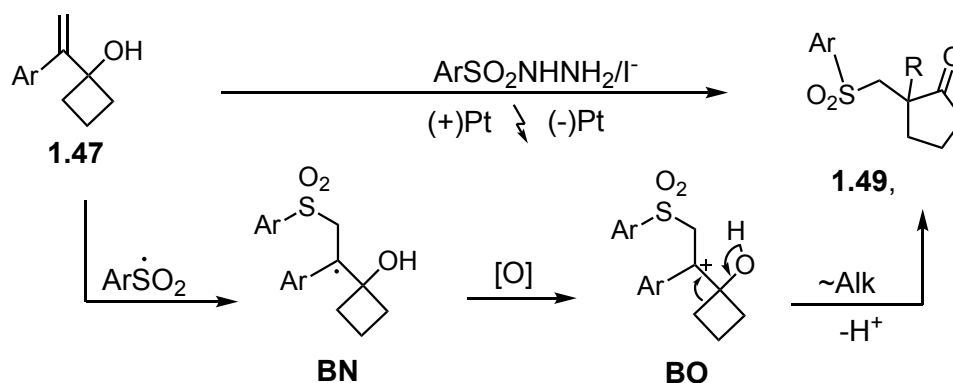
В серии работ исследовательской группы Кима по тематике *СП* алкенилциклобутанолов **1.47** представлены различные методы генерирования электрофильных агентов для данной реакции, экстраполированные на реакционные серии внушительного охвата. Например, фото-редокс стратегия синтеза с использованием синих LED нашла применение в синтезе селенорганических соединений **1.48**, описанном в работе [56]. Оптимизация

процесса на модельном субстрате показала, что реакция требует добавки фотокатализатора. Кроме того, проведение синтеза в инертной атмосфере показало, что в отсутствие кислорода при прочих равных условиях реакции не происходит. Аналогичный результат был получен в присутствии ловушки свободных радикалов (TEMPO), что обосновывает предположение авторов о смешанном ионно-радикальном механизме реакции.

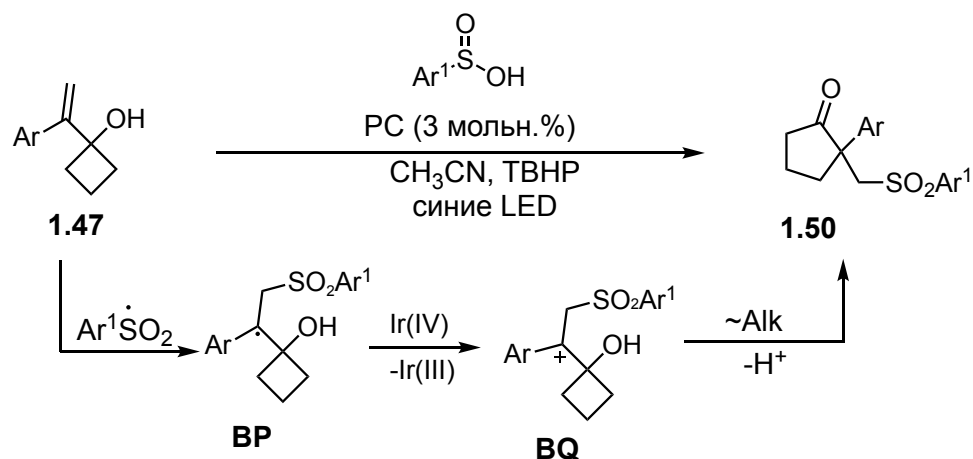


$\beta$ -Селеноциклопентаноны **1.48** также можно получать, используя молекулярный йод для генерирования катиона  $\text{ArSe}^+$  из диарилдиселенида. Исследование механизма реакции показало, что в данных условиях в процессе не принимают участия радикальные интермедиаты [57].

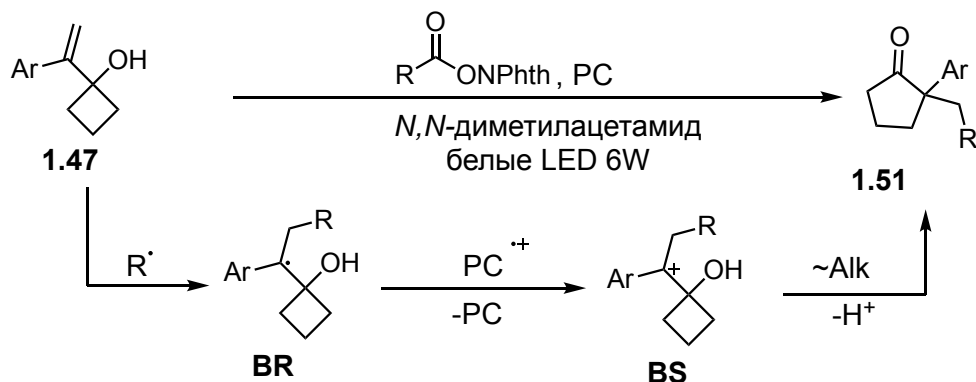
Электрохимическое генерирование радикальных частиц также является перспективным и экологичным методом промотирования СП [58]. В качестве исходных соединений вновь были использованы алкенилциклобутанолы **1.47**. Реакцию проводили в электрохимической ячейке, а в качестве источника сульфонильных радикалов выступал арилсульфонилгидразид. Основным механистическим отличием от вышеуказанных примеров является окисление радикального интермедиата на аноде.



Каскад фотокаталитического сульфонирования/*СП* алкенилциклобутанолов **1.47** под действием арилсульфиновых кислот в присутствии ТВНР и *fac*-Ir(*ppy*)<sub>3</sub> как фотокатализатора при LED облучении представляет удобный путь получения кетосульфонов **1.50**. Определяющая роль фотокатализатора/освещения в реакции подтверждается контрольными опытами, проведенными в отсутствие каждого из факторов в отдельности [59].

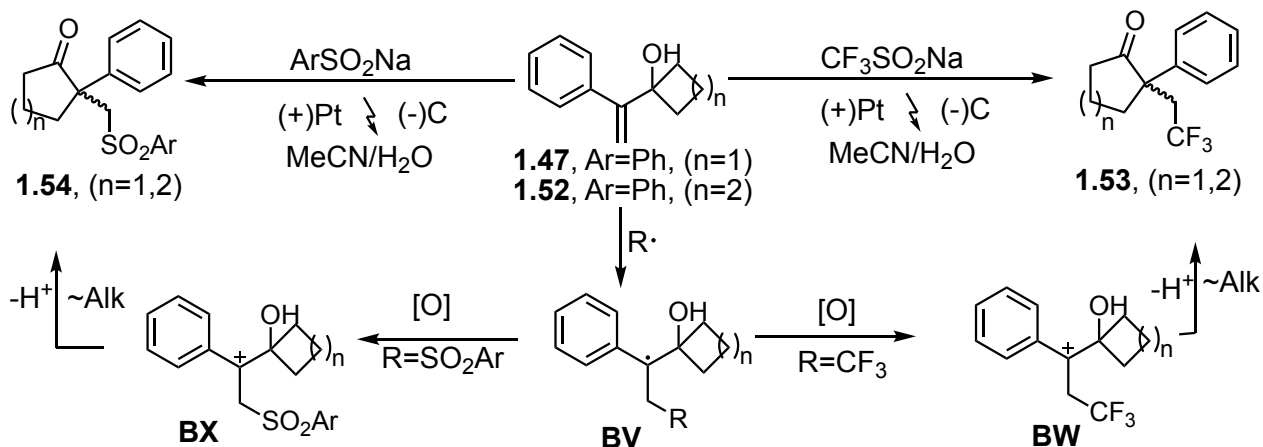


Другой научной группой [60] независимо был разработан метод каскадного фото-редокс радикального алкилирования арилвинилциклобутанолов **1.47** с последующей *СП*. Метод демонстрирует высокий уровень толерантности к заместителям как в субстрате, так и в отношении типа радикального интермедиата.

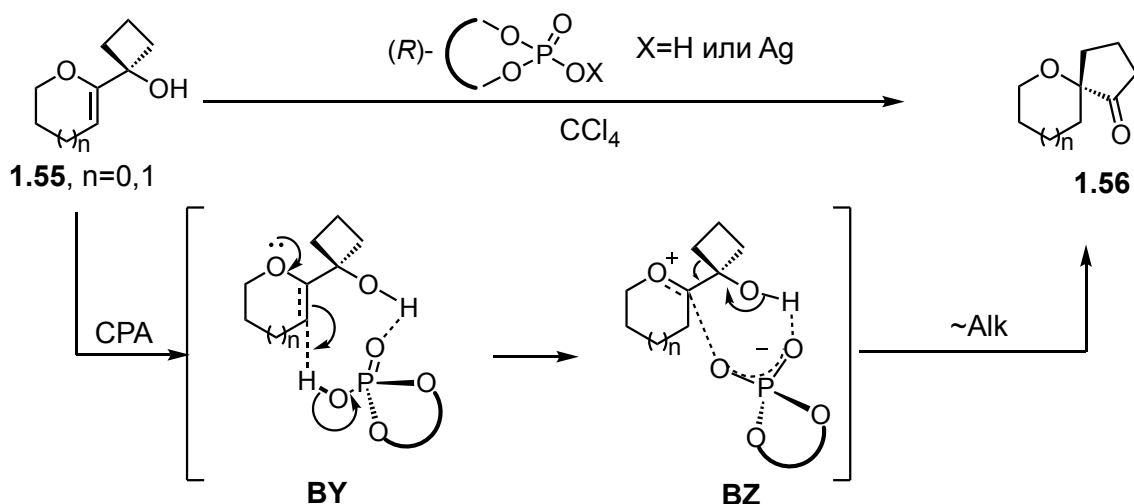


В 2019 г. был описан электрохимический подход к каскадному трифторметилированию (сульфонированию)/*СП* вицинальных  $\alpha$ -стирилциклобутан- (**1.47**,  $n=1$ ) и -пентанолов (**1.52**,  $n=2$ ). В ходе реакции происходит образование продуктов **1.53** и **1.54**, содержащих четвертичный стереоцентр, имеющий исключительно C-C связи. В качестве донора

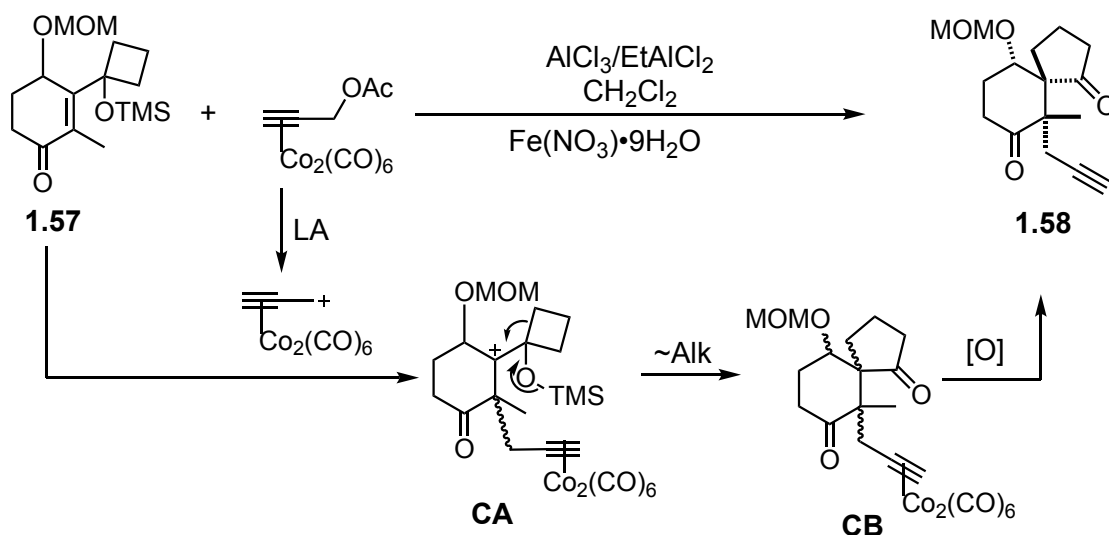
трифторметильных и сульфонильных радикалов использовались соответственно  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$  и  $\text{ArSO}_2\text{Na}$ . Помимо расширения циклобутанольной, циклопентанольной системы в работе приведен пример 1,2-миграции фенильного заместителя [61].



Авторы [62] в 2009 г. опубликовали подход к асимметрическому синтезу оксо-четвертичных спироэфиров **1.56** на основе перегруппировки 2-оксовинилциклобутанолов **1.55** при катализе хиральными фосфорными кислотами, а также их серебряными солями для перегруппировок ацидофобных субстратов. В целом, катализ *СП* серебряными солями фосфорной кислоты использовался впервые и, как следует из предложенного авторами механизма процесса, он включает стадию обмена  $\text{Ag}^+/\text{H}^+$  со спиртовой группой субстрата. Поскольку энантиомерное обогащение продукта **1.56** при катализе хиральными фосфорными кислотами связано с тем, что одно из возможных переходных состояний, ведущих к продукту **1.56**, стабилизировано посредством водородных связей, принципиальным моментом является выбор растворителя для проведения реакции.



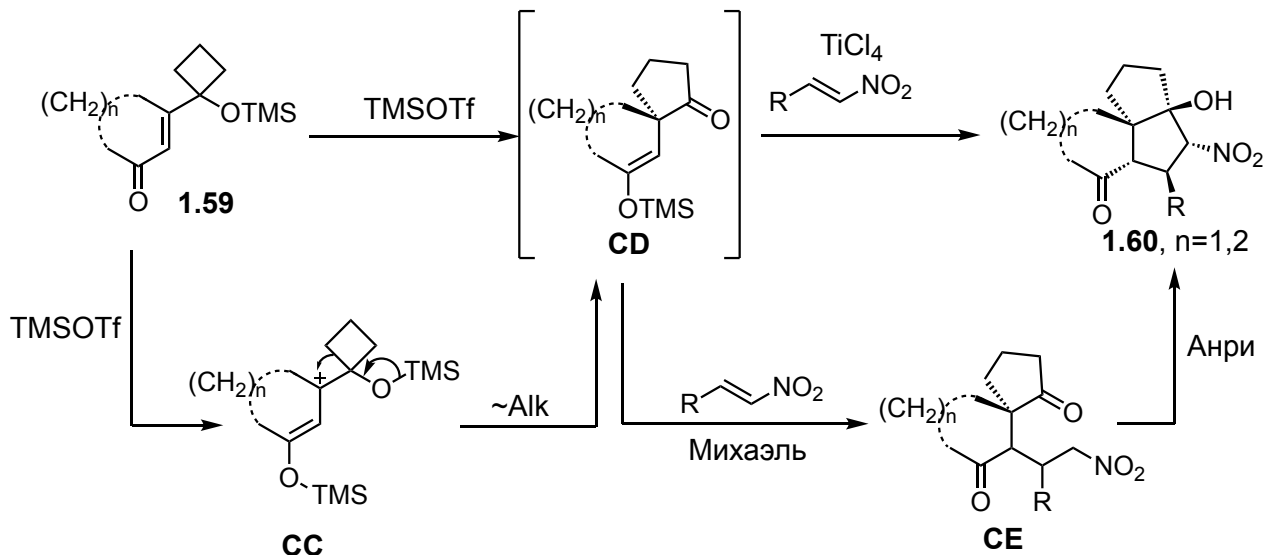
Синтетический потенциал тандемного процесса, включающего *СП*/реакцию Николаса, раскрывается в работе [63] на примере синтеза полициклического ядра алкалоидов типа Калицифиллина А. Общей чертой, которая объединяет члены данного семейства природных соединений, является [6-5-7-5]-тетрациклический углеводородный каркас, содержащий три последовательно связанных стереоцентра. Субстратом для перегруппировки в данной цепочке превращений служит силилированный винил  $\alpha$ -кетоспирта **1.57**. Наиболее эффективным катализатором оказалась смесь  $\text{AlCl}_3/\text{EtAlCl}_2$  в соотношении 1:1.



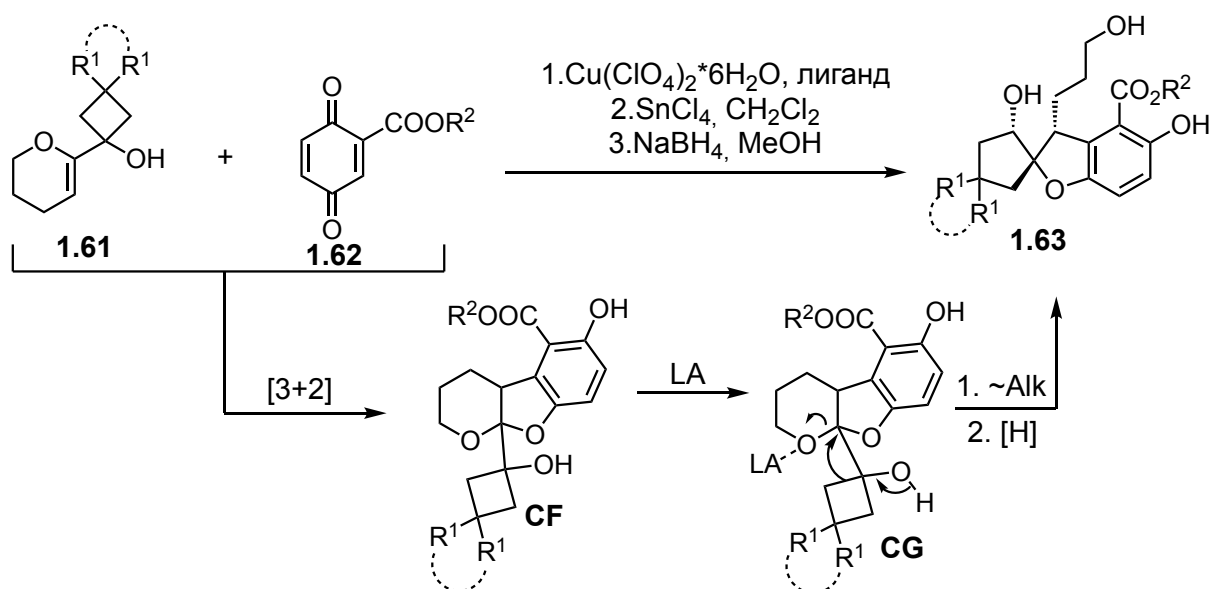
В продолжение исследований та же научная группа в 2020 г. описала [64] впечатляющий метод, основанный на «one-pot» *СП*/тандема присоединения по Михаэлю/реакции Анри винилогов  $\alpha$ -кетоспиртов **1.59** с (*E*)-нитроалкенами. В продукте **1.60** образуется 5 новых стереоцентров, один из которых содержит



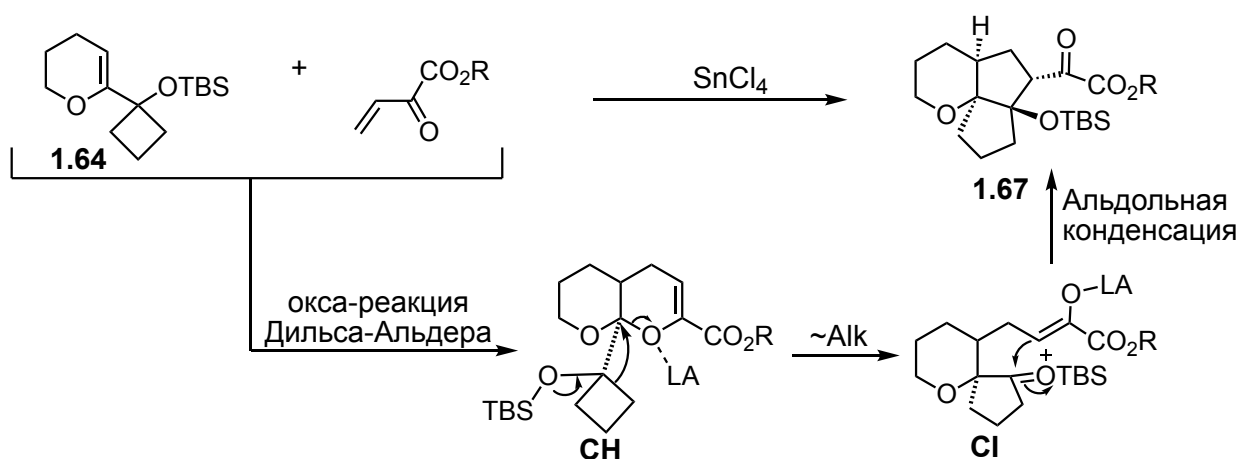
исключительно углеродные заместители. Данный синтез является диастереоселективным, а наилучший полученный результат  $dr = >20:1$ . Наиболее высокая диастереоселективность и выход наблюдались в случае нитроалкенов, содержащих слабые электронодонорные группы.



Другой пример исследования, посвященного конструированию сложных полициклических систем, был опубликован в работе [65], авторы которой разработали стратегию одnoreакторного [3+2]-циклоприсоединения/*СП*/гидридного восстановления. Первая стадия представлена стереоселективной несогласованной циклизацией между 2-(гидроксициклобутил)тетрагидропираном (**1.61**), и 2-алкоксикарбонилбензохиноном **1.62**, в присутствии гексагидрата  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  и бис-оксазолинового лиганда (ВОХ). На второй стадии после отгонки ТГФ к реакционной смеси добавляется кислота Льюиса, что приводит к стереоселективному расширению циклобутанового фрагмента. Последующее «one pot» восстановление с помощью  $\text{NaBH}_4$  приводит к образованию соединений **1.63** с 3*H*-спиро[бензофуран-2,1'-циклопентан]-овым скелетом.

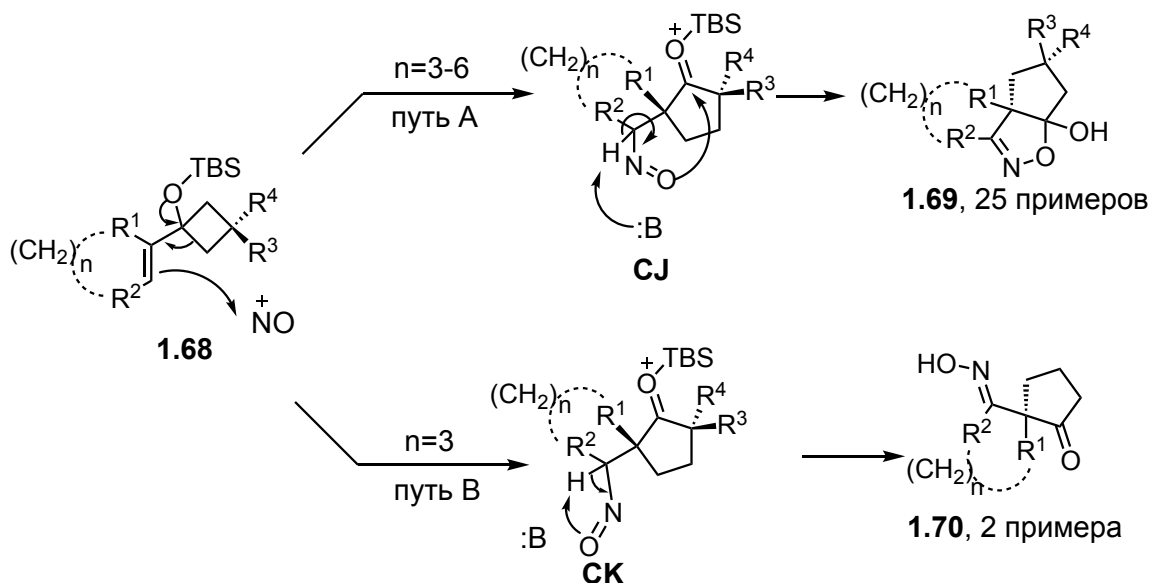


Еще один мощный метод конструирования полициклических соединений сложной архитектуры из силилоксициклобутанов представлен в работе [66]. Он включает каскад из окса-реакции Дильса-Альдера/*СП*/внутримолекулярной альдольной реакции аллилсилиловых эфиров **1.64** и  $\beta,\gamma$ -ненасыщенных  $\alpha$ -кетоефиров. Каскад позволяет получать с высокой диастереоселективностью продукты сложного строения **1.67**, содержащие до четырех последовательно связанных стереоцентров в циклопентановом фрагменте.

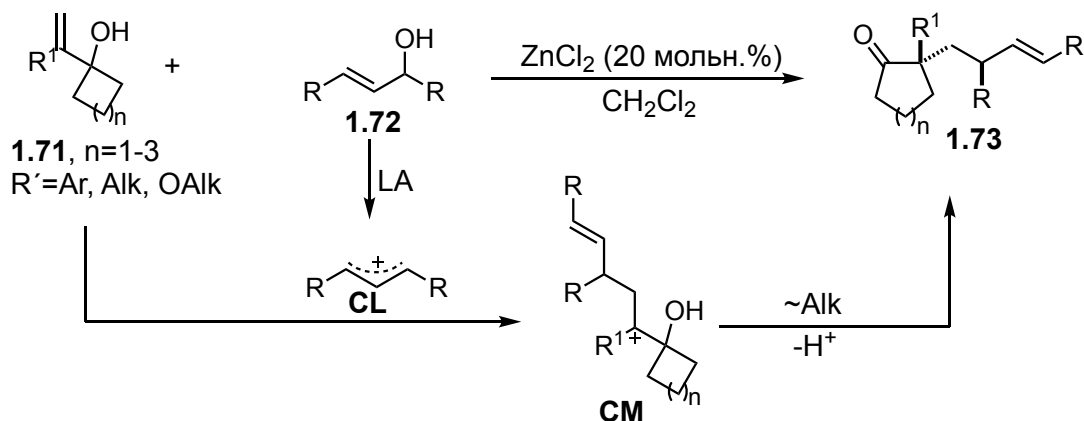


Разнообразие функциональных производных органических соединений, доступных для получения с помощью методов *СП*, постоянно пополняется новыми классами. Так, в 2018 г. была опубликована работа [67], описывающая вариант промотирования *СП* посредством  $\text{NOBF}_4$  в присутствии 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина (DTBP), что открыло путь к диастереоселективному синтезу

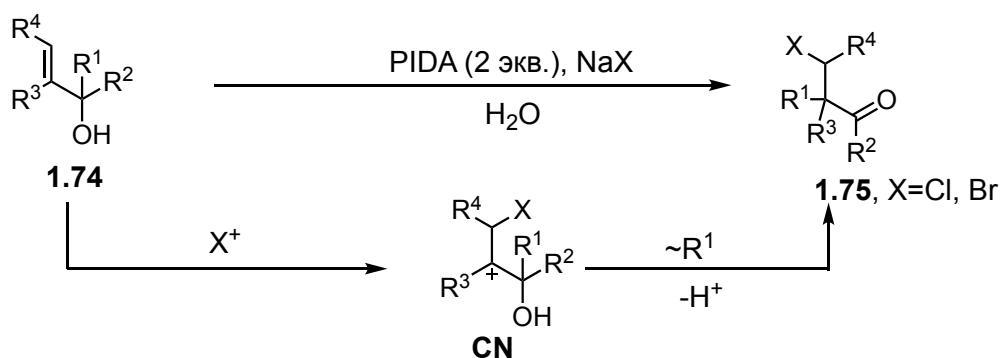
широкого разнообразия конденсированных полициклических изоксазолинов **1.69** и спироциклических кетоксимов **1.70**.



Примеры активации субстратов *СП* при помощи карбокатионов достаточно редко встречаются в литературе. Например, работе [68] представлен способ диастереоселективного непрямого введения гомоаллильной группы в  $\alpha$ -положение циклоалканолов с размером цикла от 5 до 7 атомов. Данный способ основан на первоначальном присоединении аллильных катионов **CL** к винилциклоалканололам **1.71**. Генерирование катионных интермедиатов **CL** осуществлялось посредством обработки аллиловых спиртов **1.72** каталитическим количеством кислот Льюиса. Для достижения высоких выходов в реакции заместители в аллиловых спиртах **1.72** должны быть одинаковыми в целях исключения изомеризации образующегося карбокатиона **CL**.

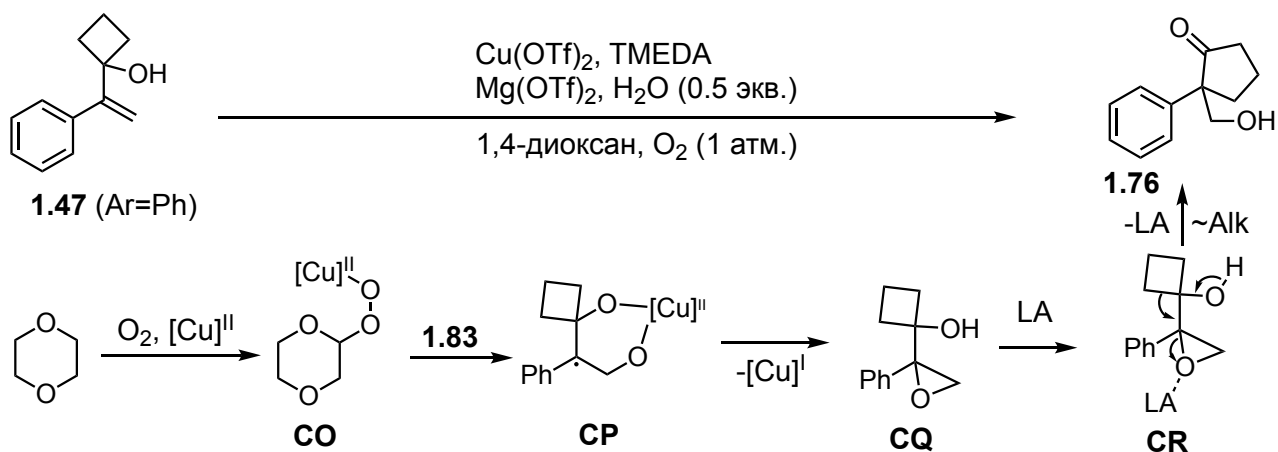


Комбинация галогенидов щелочных металлов с окислителем может служить источником галогенониевых ионов, которые являются активными электрофилами для промотирования *СП* второго типа. Так, в работе [69] использовали галогениды натрия с небольшим избытком фенилидозодиацетата (PIDA) для получения  $\beta$ -галогензамещенных кетонов **1.75** из соответствующих аллиловых спиртов **1.74**.

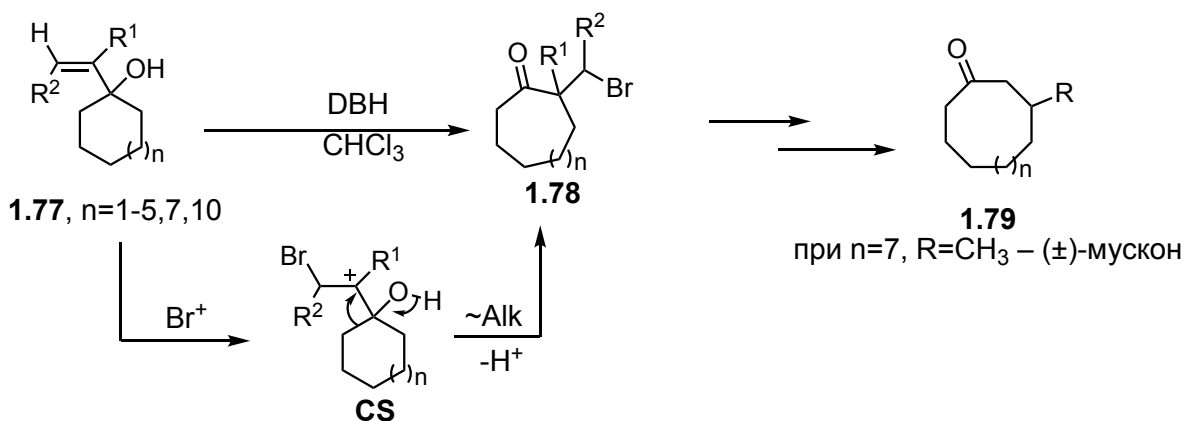


Работа [70], опубликованная годом позже в журнале *Green Chemistry*, предлагает значительно более экологичную альтернативу предыдущему методу. Синтез  $\beta$ -галогенкетонов **1.75** из аллиловых спиртов **1.74** возможно проводить электрохимически вместо использования стехиометрических количеств окислителя.

Научная группа [71] в рамках исследования реакций окисления третичных аллиловых спиртов при катализе солями меди(II) на примере реакции  $\alpha$ -стирилциклобутанола **1.47** (Ar=Ph) с кислородом в присутствии катализатора Cu(OTf)<sub>2</sub>/TMEDA столкнулась с *СП*. Механистические исследования реакции показали, что 1,4-диоксан принимает участие в процессе, выполняя роль переносчика пероксильных радикалов. При этом сам расходуется в ходе реакции. Несмотря на то, что исходным соединением является аллиловый спирт, по классификации данный случай можно отнести также к третьему типу *СП*, поскольку в ходе реакции имеет место *in situ* образование 2,3-эпоксиспирта **CQ**, перегруппировка которого происходит на ключевой стадии.

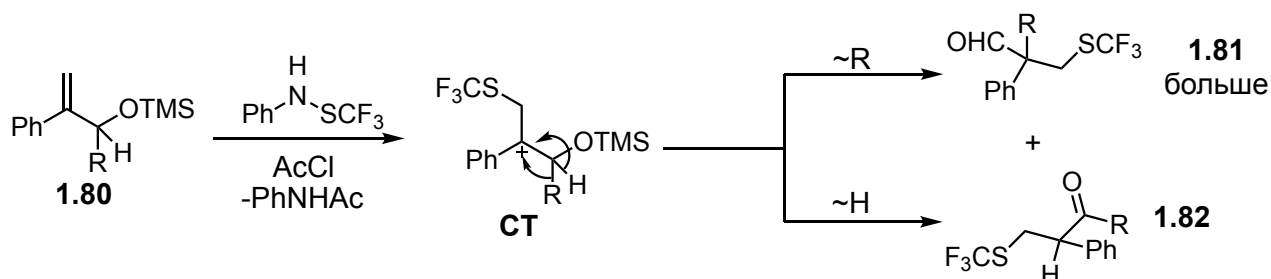


Коллектив авторов [72] в своей работе представил метод получения циклических кетонов **1.79** с циклами различного размера, состоящий из двух стадий: последовательной гомологизации цикла посредством последовательных *СП* второго типа, затем реакции Дауда-Биквича. В качестве электрофильного промотора перегруппировки использовались галогенирующие агенты, среди которых наибольшую эффективность показал 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBH) в хлороформе. Эффективность метода подтверждена синтезом серии макроциклических замещенных кетонов, в т.ч. природного соединения – ( $\pm$ )-мускона исходя из циклотридеканона.

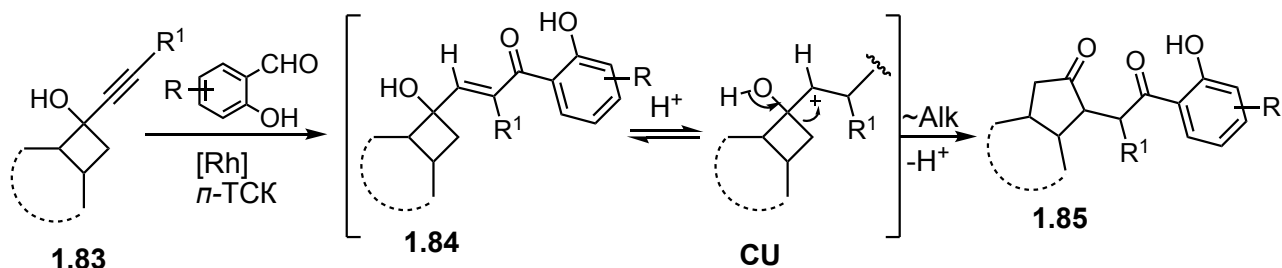


Трифторметилтиопроизводные ( $\text{R-SCF}_3$ ) представляют важный класс органических соединений благодаря специфике  $\text{SCF}_3$ -группы. Например, она потенциально может облегчать трансмембранный транспорт лекарственных препаратов. Электрофильные трифторметилтионирующие агенты могут быть использованы как промоторы *СП* второго типа с образованием  $\beta$ -трифторметилтиоальдегидов **1.81** и -кетонов **1.82**. В работе [73] описан синтез

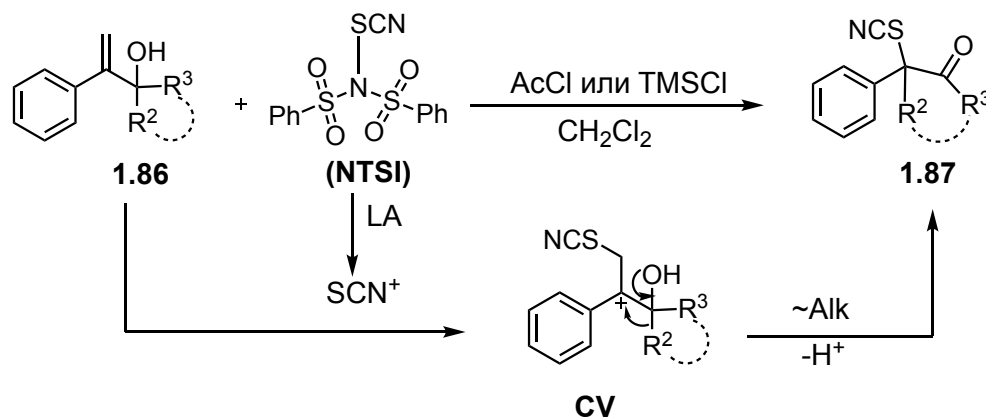
соединений данного ряда из серии TMS-производных аллиловых спиртов **1.80**. В случае первичных спиртов реакция протекала региоселективно, однако в случае вторичных наблюдалось образование смеси продуктов как алкильной (**1.81**), так и гидридной (**1.82**) миграции. Донором электрофильных частиц в ходе оптимизации условий процесса был выбран *N*-трифторметилтиоанилин.



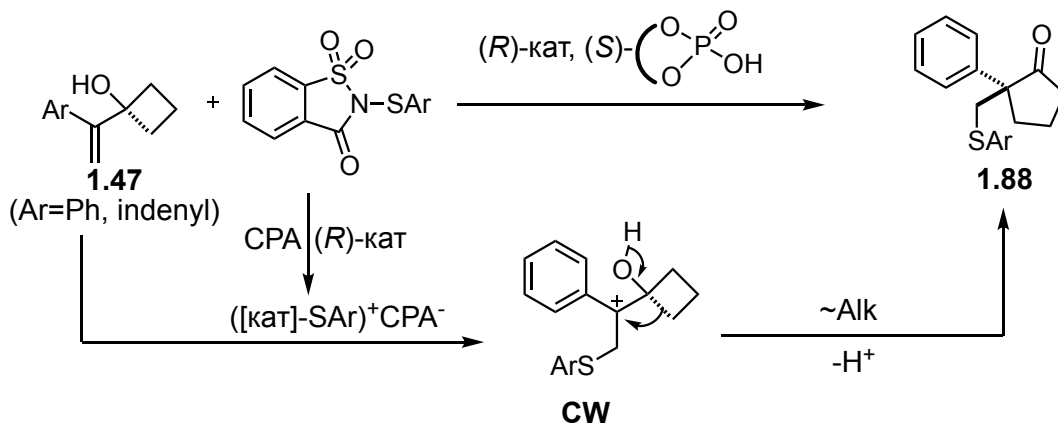
В 2019 году авторами [74] был описан эффективный каскадный подход к синтезу полизамещенных циклопентанонов **1.85** посредством гидроацилирования алкинилциклобутанолов **1.83** замещенными салициловыми альдегидами при катализе комплексом  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{OH}]_2$  и последующей *СП*, также происходящей в условиях реакции, но при нагревании или при добавлении кислотного агента. При этом выделить продукт первой стадии **1.84** возможно, не прибегая к указанным действиям.



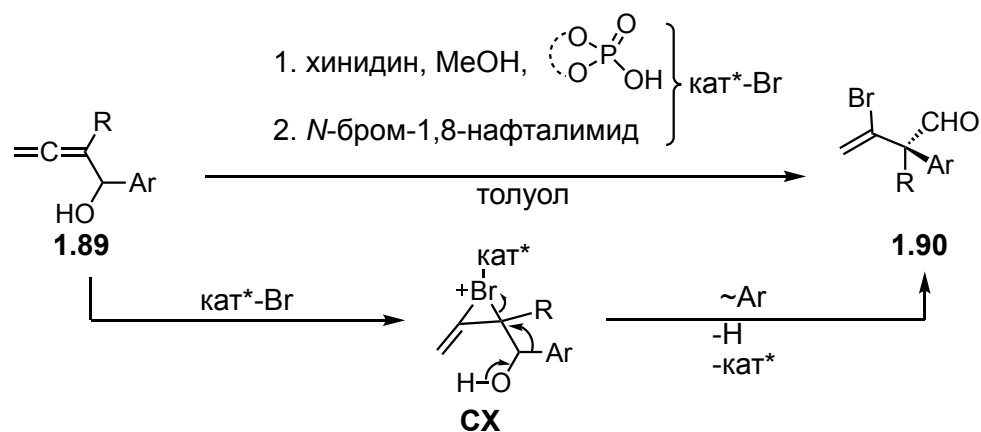
Электрофильные тиоцианирующие реагенты представляют перспективный тип агентов для проведения *СП* аллиловых спиртов **1.86**, поскольку позволяют получать тиоцианопродукты **1.87** как с одним, так и с двумя хиральными атомами углерода в зависимости от строения исходного соединения. Оптимизация условий выявила наиболее подходящий тиоцианирующий реагент – *N*-тиоцианодибензолсульфонимид (NTSI). Наряду с алкильной может наблюдаться гидридная миграция, вследствие чего вторичные спирты имеют тенденцию к превращению в альдегиды [75].



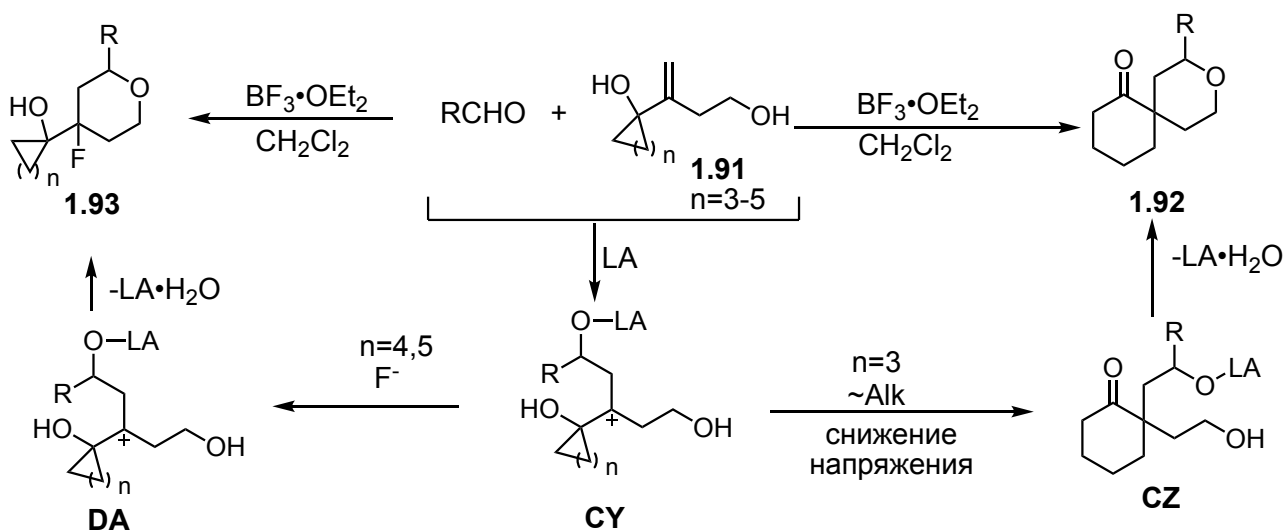
Энантиоселективное электрофильное сульфенилирование олефинов может быть применено для синтеза серосодержащих кетонов **1.88** со стереоцентром, содержащим только углеродные атомы [76]. Круг исследованных субстратов ограничивается  $\alpha$ -стирил- и 7-инденилциклобутанолами **1.47**, а добиться высокой энантиоселективности удалось благодаря использованию хиральных фосфорных кислот на основе BINOL. В качестве сульфенилирующих агентов выступали *N*-фенил- или *N*-(*o*-толил)тиосахарин.



Свой вклад в разнообразие исходных соединений для *СП* внесла исследовательская группа [77], которая в 2014 г. опубликовала разработанный ими метод асимметрического превращения 2,3-алленолов **1.89** в 3-броменали **1.90** под действием *N*-бром-1,8-нафталимида.



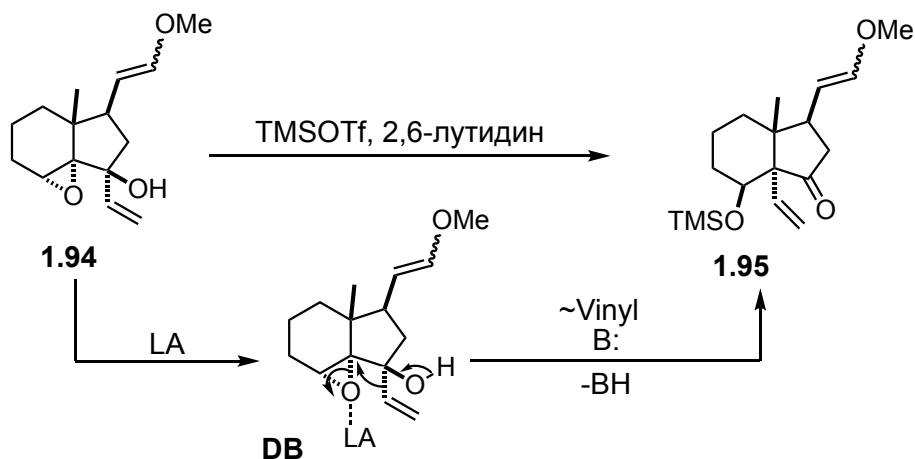
Несколько случаев тандемной *СП*/циклизации Принса непредельных диолов **1.91** описаны в работе [78], однако круг субстратов оказался весьма ограниченным. Использование эфирата трехфтористого бора для промотирования процесса привело авторов к неожиданному наблюдению: субстраты, содержащие 1-винилциклопентанольный фрагмент **1.91** ( $n=3$ ), в условиях реакции превращались в соответствующие продукты тандемного процесса **1.92**, а субстраты **1.91** ( $n=4,5$ ) давали монофторированные продукты циклизации Принса **1.93**, что является прямым следствием увеличения энергии активации перегруппировки в связи с повышением энергии напряжения образующихся циклов. Кислоты Льюиса, не содержащие нуклеофильных анионов – TMSOTf, Sc(OTf)<sub>3</sub>, приводили лишь к следовым количествам перегруппированного продукта **1.93**.



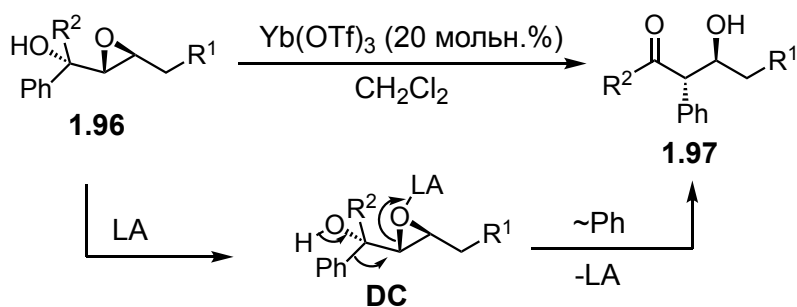


### 1.1.3 Семипинаколиновые перегруппировки III типа

Пример *СП* третьего типа, происходящей с полным обращением конфигурации при С3 глицидильного фрагмента соединения **1.94**, представлен в работе [79]. Метод использовался в рамках синтеза фрагмента природного соединения – Тубиферала А с целью создания второго узлового стереоцентра в *транс*-гидриндане **1.95**.

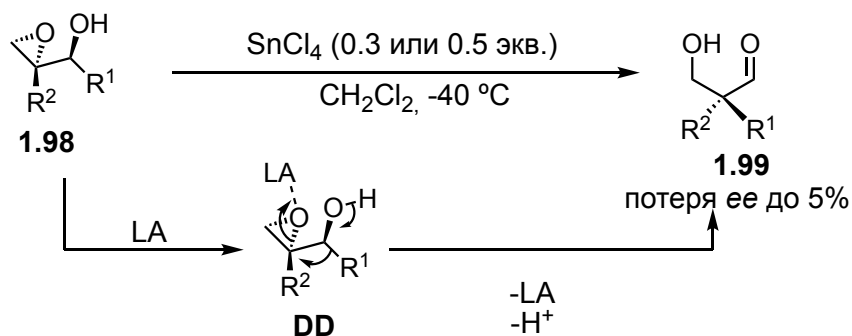


Вариант энантиоселективного синтеза  $\beta$ -гидроксикетонов **1.97** из оптически активных 2,3-эпоксиспиртов **1.96** при катализе трифлатами редкоземельных металлов описан в работе [80]. При этом, как и в остальных случаях *СП*, наблюдалась инверсия конфигурации при эпоксидном атоме углерода, к которому происходит миграция заместителя.

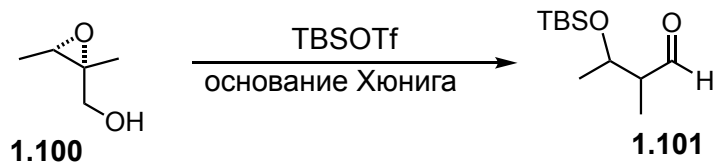


Альтернативный метод представлен в работе [81] на примере регио- и стереоселективной трансформации вторичных 2,3-эпоксиспиртов **1.98** в альдегиды под действием SnCl<sub>4</sub> на широком разнообразии субстратов с практически полным сохранением энантиомерной чистоты. Конфигурация стереоцентра в продукте реакции определяется исключительно конфигурацией

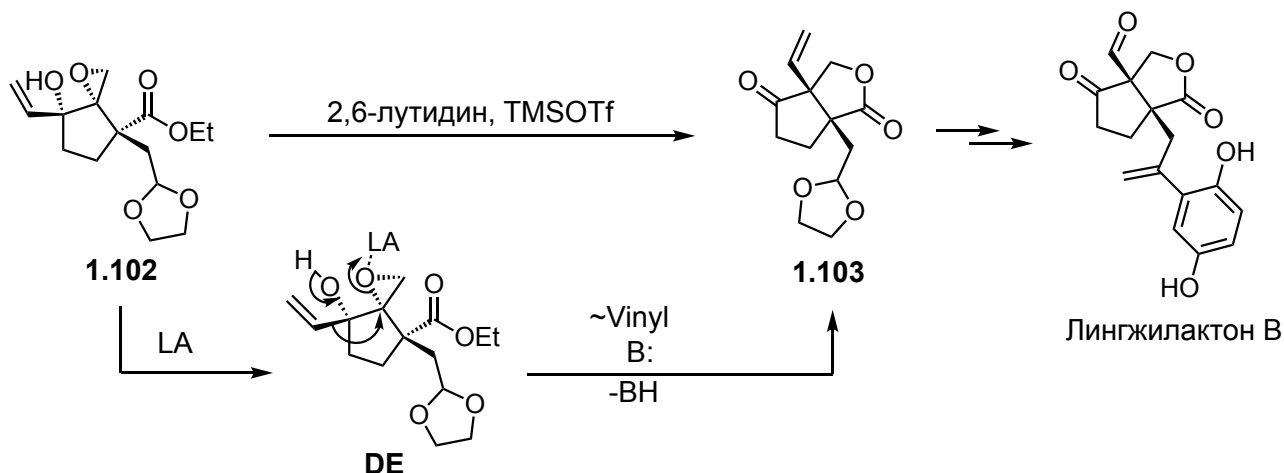
исходного эпоксида **1.98**. В качестве мигрирующих групп могут выступать различные 2-, 3- и 4-замещенные фенильные, нафтильная, тиенильная, пропенильная и  $\alpha$ -стирильная группы.



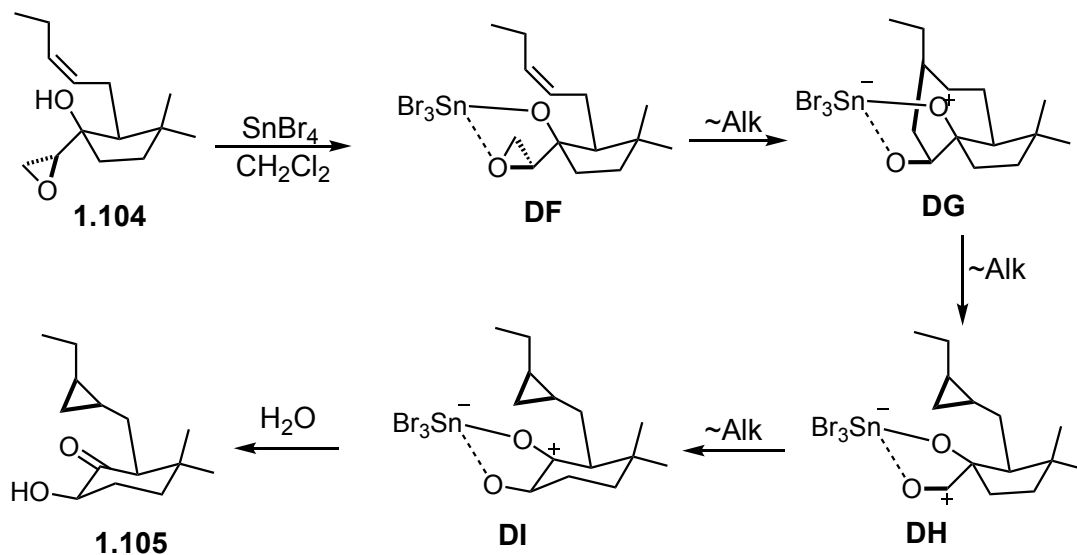
В 1993 г. Джунг и коллеги [82] описали энантиоспецифичный метод превращения  $\beta$ -гидроксиоксиранов **1.100** в  $\beta$ -силилоксиальдегиды **1.101** под действием TMSOTf. Авторы позиционируют разработанный метод как эффективный путь синтеза альдоль неальдольным методом. С механистической точки зрения данный случай идентичен вышеописанному. Этот метод впервые был применен на практике для стереоселективного синтеза  $\text{C}_1\text{-C}_{11}$  фрагмента Теданолидов – группы природных соединений, обладающих цитотоксической активностью [83].



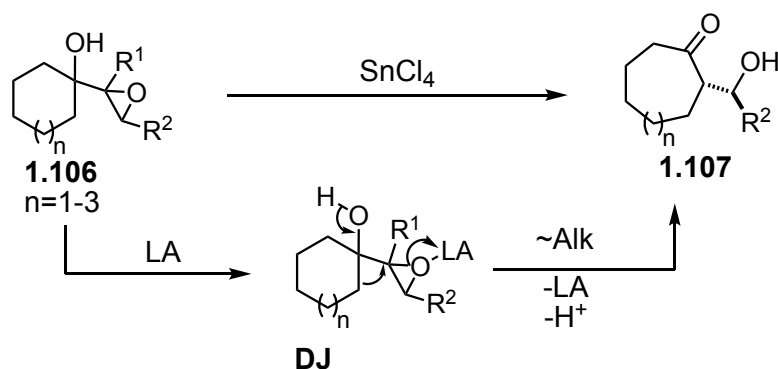
*СП* в ряду  $\alpha$ -гидроксиоксиранов **1.102**, родственная методу, описанному Джунгом, встречается как ключевая стадия в полном синтезе еще одного природного вещества – ( $\pm$ )-Лингжилактона В, впервые выделенного из грибов *Ganoderma lingzhi*. Для проведения реакции авторы также использовали систему основание/TMSOTf в качестве катализатора [84].



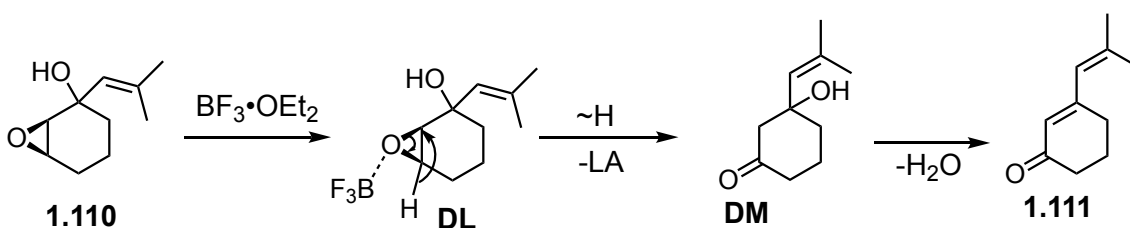
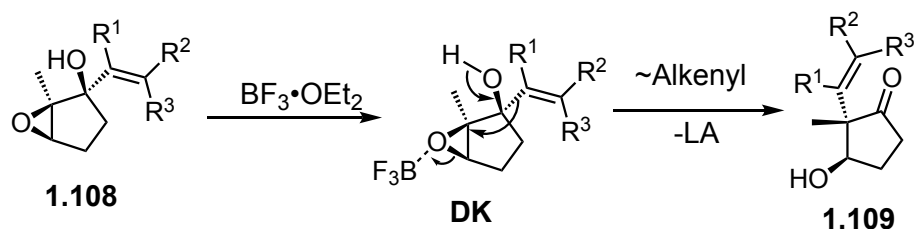
Расширение 5-членного цикла эпоксипроизводного **1.104**, полученного из *цис*-жасмона, сопровождающееся замыканием нового циклопропанового фрагмента при катализе бромидом олова(IV), удалось наблюдать группе Марсона [85]. Исходный оксиран **1.104** был взят в виде смеси эимерных продуктов в соотношении 6:1. Однако, продукт перегруппировки **1.105** был выделен в виде единственного диастереомера. Авторы отмечают, что на момент публикации статьи ни один случай замыкания циклопропанового кольца в *СП*  $\alpha$ -гидроксиоксиранов не был задокументирован в литературе.



В очередном труде [86] той же исследовательской группы был предложен 4-стадийный вариант расширения цикла с диастереоселективным образованием альдольных продуктов **1.107** безальдольным методом. На одной из стадий была использована *СП* эпокси спиртов **1.106**, катализируемая хлоридом олова(IV).

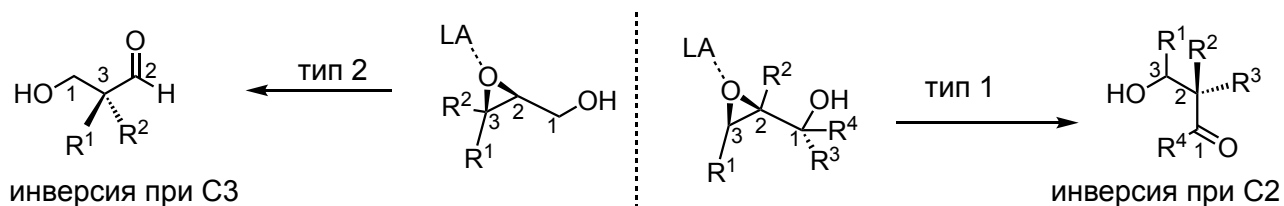


Напротив, когда оксирановый цикл конденсирован с другим циклическим фрагментом, в ходе *СП* циклопентанольных 2,3-эпоксиспиртов происходит миграция экзоциклических заместителей при спиртовом атоме, что следует из результатов работы Снейпа [87]. Стереоселективная перегруппировка **1.108**, катализируемая  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , приводит к продукту 1,2-миграции алкенильного заместителя. Однако попытка расширения круга субстратов для данного превращения не увенчалась успехом: в случае циклогексанового субстрата **1.110** происходила лишь перегруппировка Мейнвальда с последующим отщеплением воды и образованием непредельного кетона **1.111**.

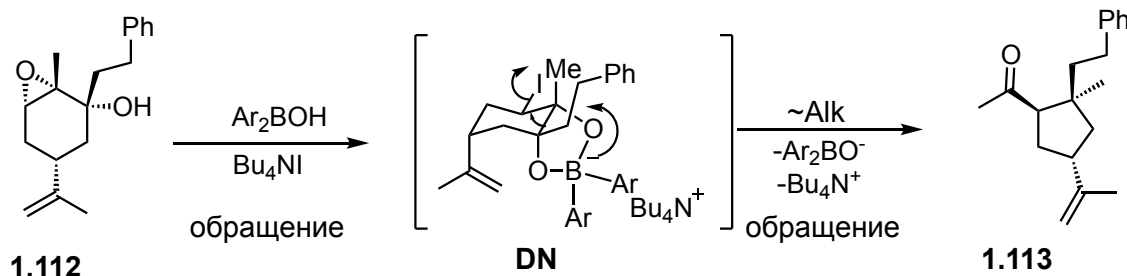


С точки зрения стереохимии *СП* 2,3-эпоксиспиртов также условно можно разделить на два подтипа: в первом случае происходит инверсия конфигурации при 2-м атоме углерода; во втором случае имеет место инверсия конфигурации при 3-м атоме углерода. Оба результата характерны для перегруппировок, в которых миграция С-С связи к оксирановому атому углерода комплекса

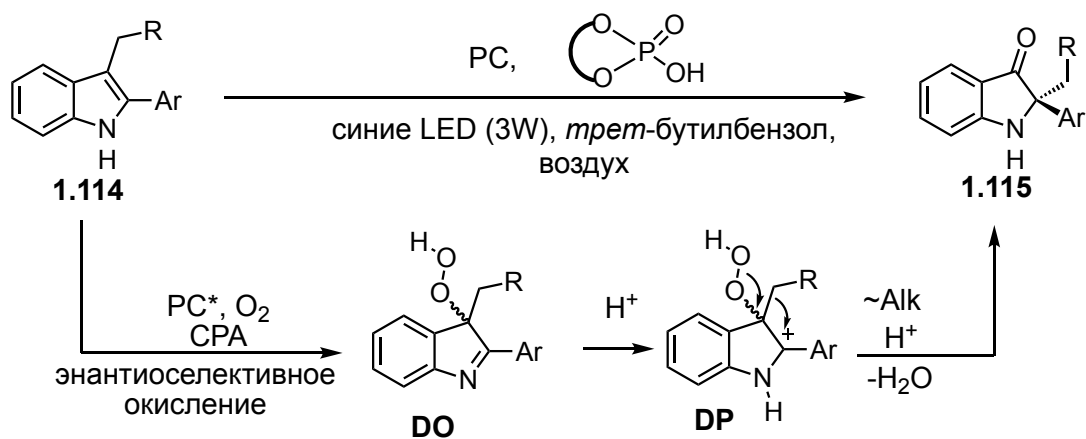
эпоксида с кислотой Льюиса происходит согласованно, причем наиболее часто встречается первый подтип.



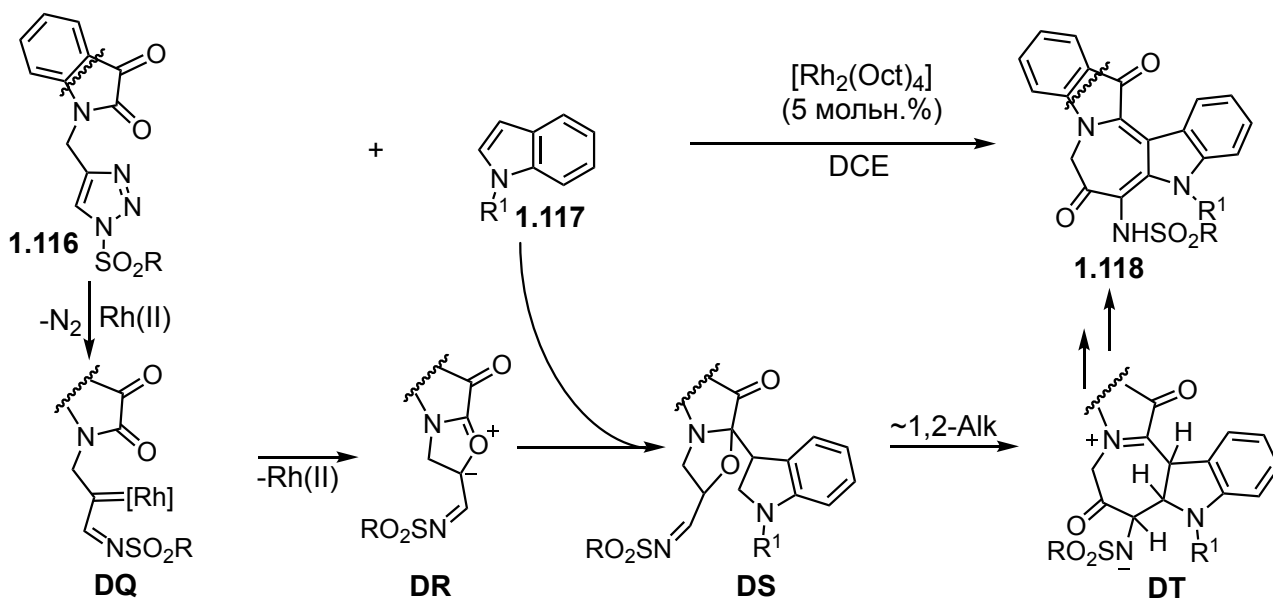
Принципиально новый вид катализа для *СП* 3-го типа, предложенный в работе [88], позволяет добиться нетривиального стереохимического результата, неприсущего данному типу реакций, а именно, полного сохранения конфигурации исходных эпокси спиртов **1.112**. Это объясняется двукратным обращением конфигурации, происходящим в ходе процесса. Первое обращение происходит при образовании интермедианта **DN**, а второе осуществляется в ходе алкильной миграции с образованием **1.113**. Источником электрофильных частиц в данном случае служит система  $\text{Ar}_2\text{BOH}/\text{Bu}_4\text{NI}$ . Метод применим для широкого круга субстратов и позволяет осуществлять расширение/сужение циклов, а также проводить стереоспецифичный синтез ациклических соединений.



Асимметрический каскад фотокатализируемого окисления индольного ядра/*СП* 2-арил-3-арилметилиндолов **1.114** в 2,2-дизамещенные 3-оксиндолы **1.115** представлен в работе [89]. В качестве фото-редокс катализатора выступил 2,3-бис-(5-метокситиенил)дициано пиазин (DPZ). Энантиоселективность достигается с помощью хиральной фосфорной кислоты на основе SPINOL. Дополнительным экспериментом было показано, что свет требуется только для стадии окисления 3-го атома индола **1.114**, а последующая перегруппировка не требует освещения.

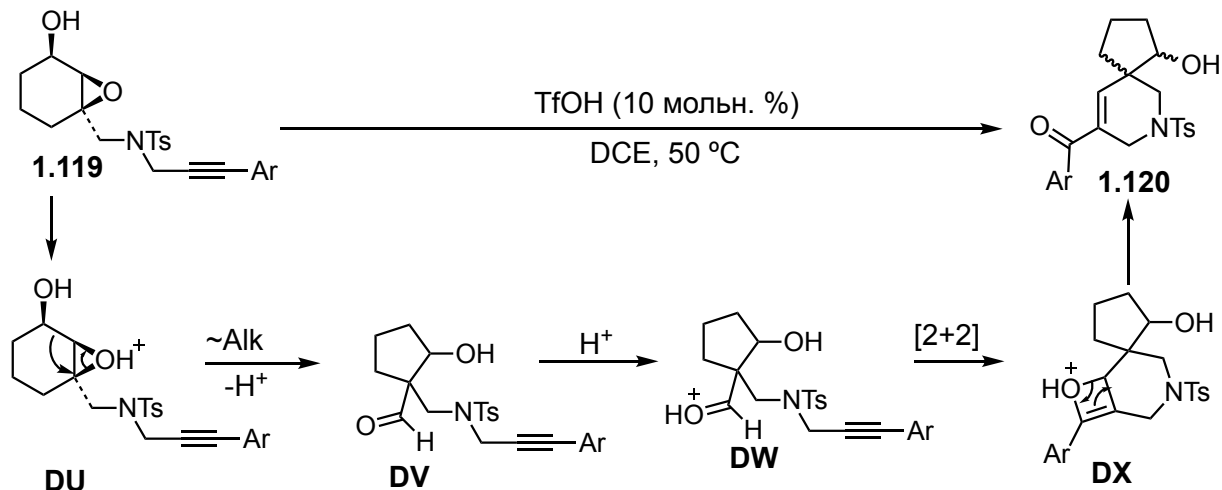


В работе [90] приведен изящный способ синтеза конденсированных полигетероциклических соединений **1.118**, содержащих 1,2-дигидроазепиноновый фрагмент. Он включает домино-реакцию 1-(*N*-сульфонил-1,2,3-триазолил)метилизатинов **1.116** с индолами **1.117** в присутствии комплекса родия. Взаимодействие данных реагентов между собой представляет многостадийный процесс, включающий образование аза-винил карбеноида родия **DQ** с последующим его 1,3-диполярным циклоприсоединением к 2,3-двойной связи индола **1.117** и *СП* аддукта **DS**, вследствие чего осуществляется сборка азепино[1,2-*a*:4,3-*b*]дииндольной системы **DT**.



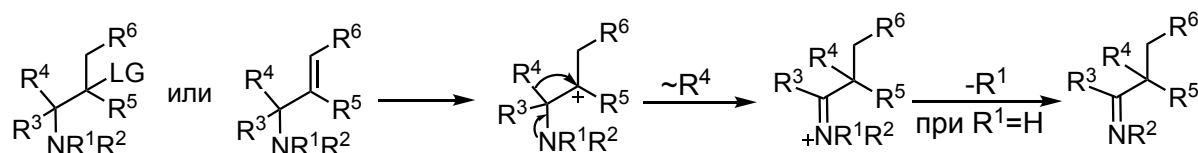
Метод синтеза азаспироциклических соединений **1.120** посредством каскадной *СП*/карбонил-алкинового метатезиса 2,3-эпоксициклогексанолов **1.119**, содержащих арилпропаргилтозиламидный фрагмент, описан в работе [91].

В роли катализатора выступает TfOH несмотря на то, что в реакциях карбонил-алкинового метатезиса гораздо чаще встречаются катализаторы на основе переходных металлов. Реакция весьма чувствительна к изменению электронных свойств заместителя в алкиновом фрагменте.



#### 1.1.4 Семипинаколиновые перегруппировки IV типа

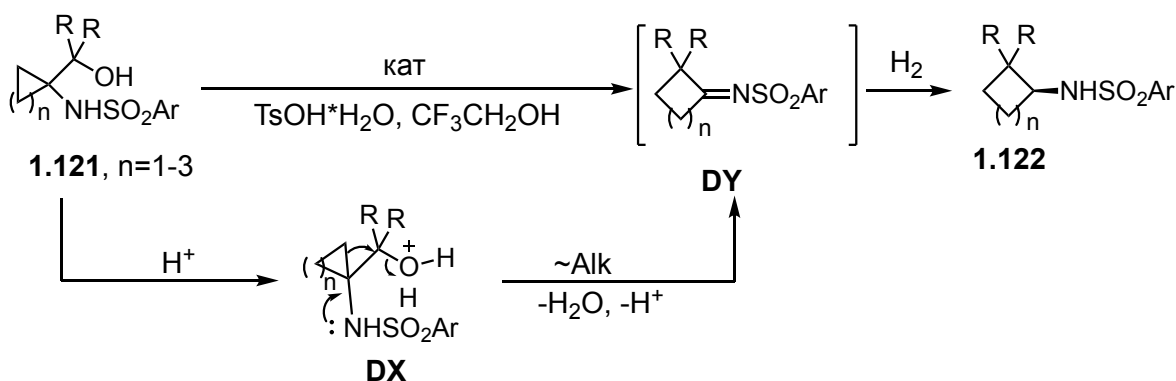
Несмотря на то, что аза-пинаколиновая и аза-*СП* как синтетические методы на сегодняшний день не нашли широкого применения, современные тренды в синтезах азотсодержащих гетероциклов и некоторых природных алкалоидов с недавнего времени включают стратегии, использующие данные реакции. Идеологически эти реакции являются аза-аналогами широко известных пинаколиновой и *СП*. Их отличие состоит в том, что в ходе реакции происходит 1,2-алкильный, арильный или гидридный сдвиг от атома углерода, связанного с атомом азота, к вицинальному электрофильному атому углерода с образованием ими́на или катиона ими́ния в качестве продукта или интермедиата.



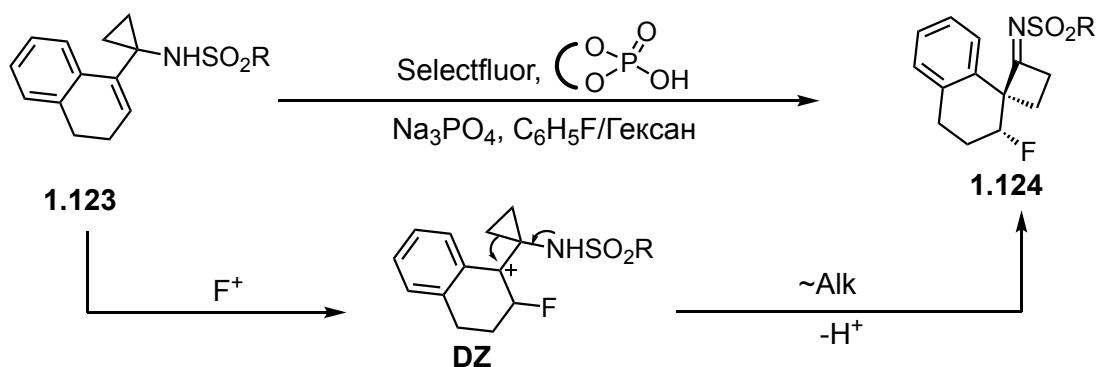
Малая распространённость метода связана с рядом факторов, которые делают процесс термодинамически невыгодным. К тому же сами интермедиаты, содержащие двоевязанный атом азота, имеют тенденцию в условиях реакции

вступать в дальнейшие превращения с образованием множества непредсказуемых продуктов. Решением данных проблем может быть использование напряженных соединений в качестве субстратов либо добавление т.н. химических ловушек для нестабильных продуктов реакций [92].

Примером такой ловушки может служить добавленный восстановитель. Так, группой авторов [93] был разработан метод расширения цикла/асимметрического гидрирования циклических *N*-сульфонилиминов **DY**, которые были получены *in situ* из соответствующих сульфаниламиноспиртов **1.121**. Уменьшение выхода в реакции с увеличением размера цикла в **1.121** показывает, что движущей силой перегруппировки, по-видимому, является уменьшение энергии напряжений циклической системы при расширении малых циклов. В роли катализатора с асимметрическими лигандами был использован комплекс палладия.

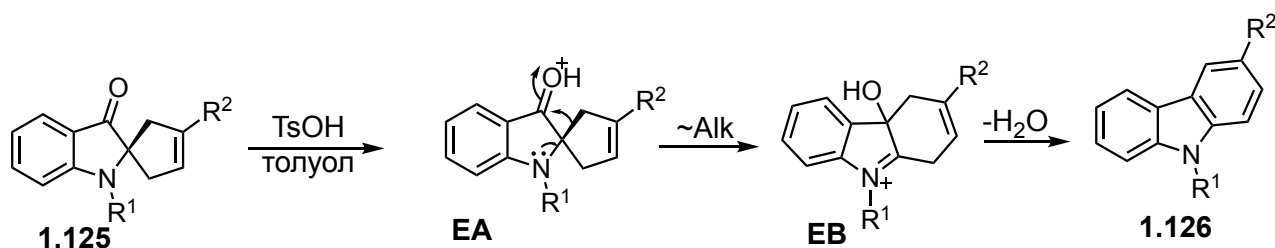


Первый пример энантиоселективной аза-СП описан в 2014 году исследовательской группой Бурги и Алексакиса [94]. Каскадный процесс запускается фторированием двойной связи напряженного субстрата **1.123** под действием Selectfluor<sup>®</sup>.

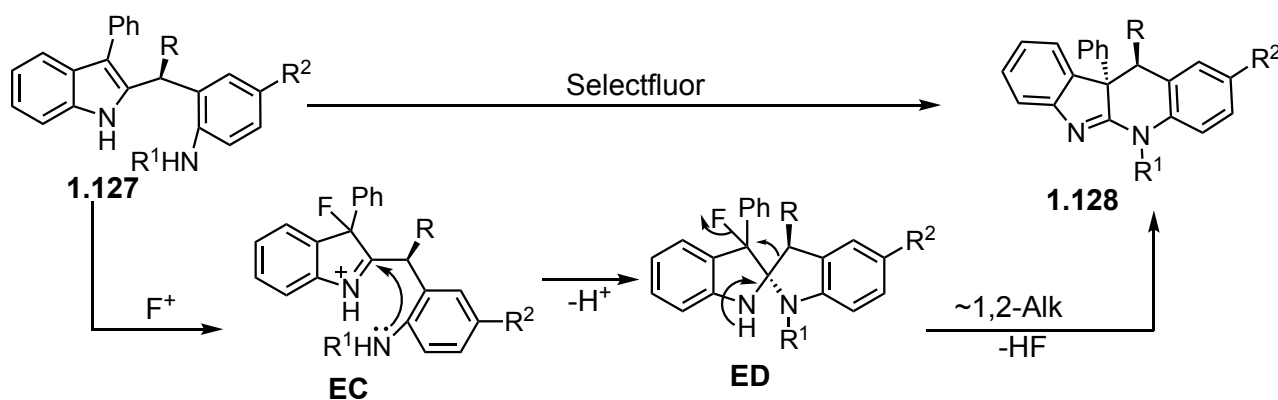




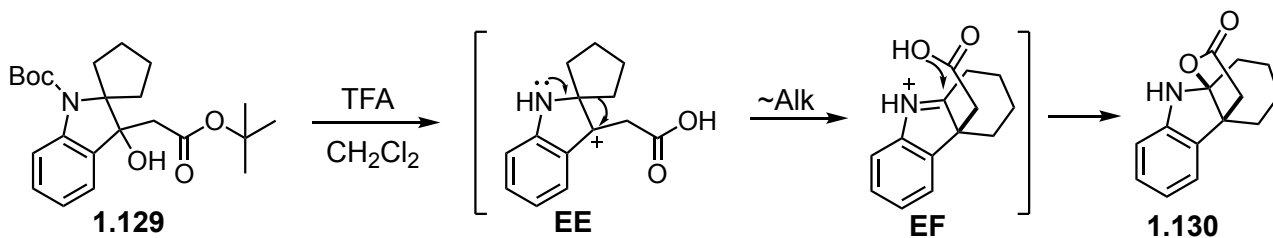
В отдельных случаях движущей силой перегруппировки может выступать ароматизация полициклической системы. Например, в работе [95] описано построение карбазольной системы с помощью перегруппировки спироциклического 3-оксиндольного субстрата **1.125** в кислой среде. В работе также не упоминается о связи с перегруппировками (семи)пинаколинового типа, однако с механистической точки зрения у данных превращений имеются общие черты.



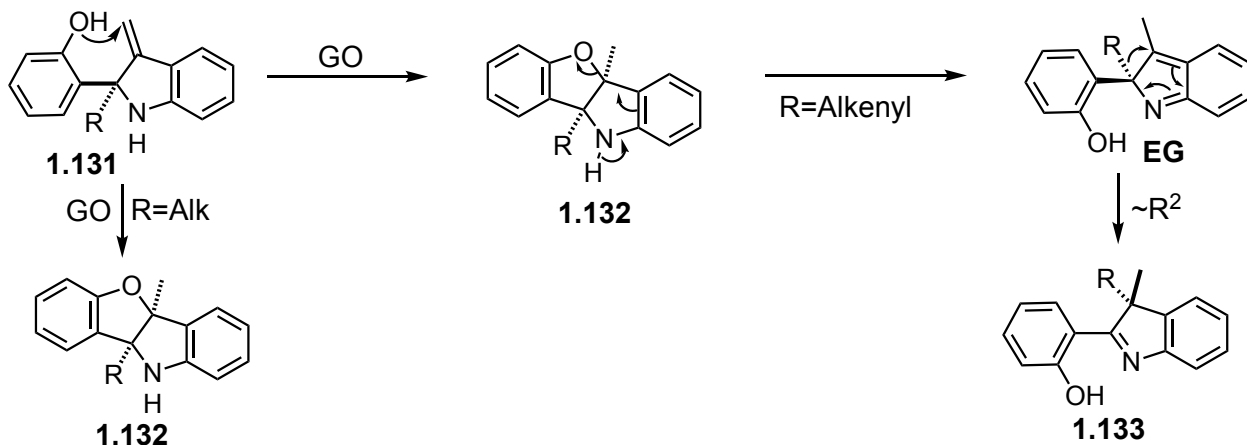
Одной из стадий механизма образования индола[2,3-*b*]хинолинового ядра микотоксина Коммунезина в синтезе, описанном группой Рупинга, выступает аза-*СП*, которая является частью каскада. В качестве реагента, запускающего данный каскад превращений, был использован Selectfluor<sup>®</sup> [96].



Авторы [92] в своей работе выдвинули предложение использовать включающий аза-*СП* синтетический метод в рамках каскадного превращения в синтезе индолиновых и индолениновых ядер акуаммилиновых алкалоидов. В общей сложности каскад включает до 4 химических реакций. Например, в модельном превращении при обработке 3-гидроксидигидроиндольного субстрата **1.129** трифторуксусной кислотой происходит отщепление обеих защитных групп, аза-*СП* и внутримолекулярная циклизация.



Удобной альтернативой хиральным кислотам Бренстеда для промотирования аза-СП может служить использование гетерогенных катализаторов. Пример асимметрического варианта перегруппировки с графен-оксидом в качестве такого катализатора представлен в работе [97]. Исходным соединением для перегруппировки выступил 2-гидроксифенил-3-метил-2-алкенилиндол **1.131** ( $R=\text{alkenyl}$ ), который в ходе реакции превращается в 2-гидроксифенил-3-метил-3-алкенил-3*H*-индол **1.133**. При этом процесс протекает через промежуточное образование бензофуоро[3,2-*b*]индолинов **1.132** как кинетически контролируемых продуктов. В свою очередь для миграции алкильных групп в условиях катализа графен-оксидом энергетический барьер оказался недостижим, что было показано на примере превращения 2-алкилзамещенных 3-метилениндолов **1.131** ( $R=\text{Alk}$ ) в бензофуоро[3,2-*b*]индолины **1.132** в качестве конечного продукта.

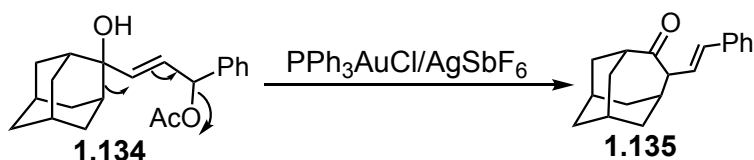


Таким образом, перегруппировки типа Вагнера-Меервейна представляют широчайший класс органических реакций, среди которых семипинаколиновая перегруппировка как метод создания стереоцентров, имеющих только углеродные заместители играет важную роль в стереоселективных синтезах природных и других биологически-активных соединений. При этом большой

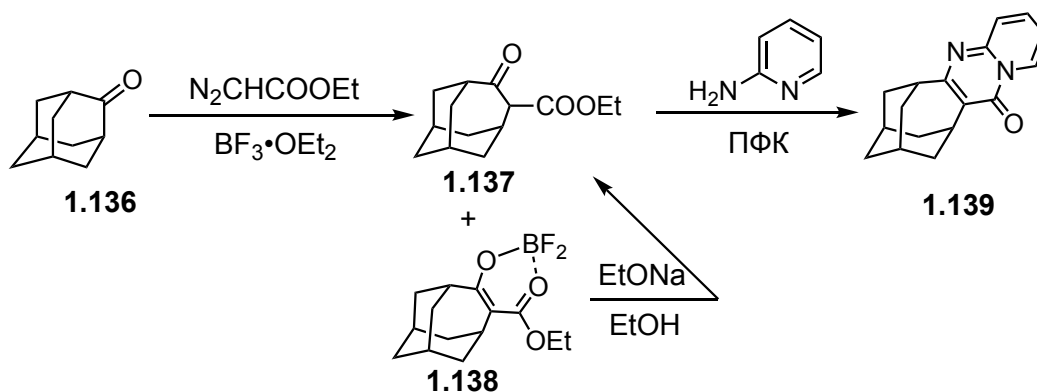
выбор классов исходных соединений и реагентов, промотирующих перегруппировку, позволяет получать карбонильные соединения, содержащие разнообразные функциональные группы с полным обращением или сохранением конфигурации в зависимости от выбранных условий синтеза.

## 1.2 Синтез и превращения 4,5-дизамещенных гомоадамантанов

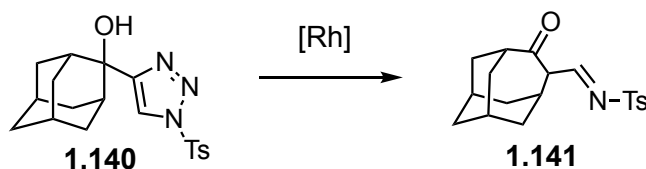
Число известных на сегодняшний день производных гомоадамантана относительно невелико. Наибольшее распространение получили соединения, содержащие гомоадамантановый фрагмент, замещенный по 4-му и 5-му положению. Это связано с тем, что первым синтетически доступным соединением гомоадамантанового ряда был гомоадамантан-4-он, строение которого позволяет осуществлять синтез подобных структур. В целом, основной путь, открывающий доступ к производным гомоадамантана, представляют реакции расширения цикла производных адамантана [98-102]. В современных работах встречаются варианты расширения цикла адамантан-2-ола **1.134** с образованием 5-замещенного гомоадамантан-4-она **1.135** [103].



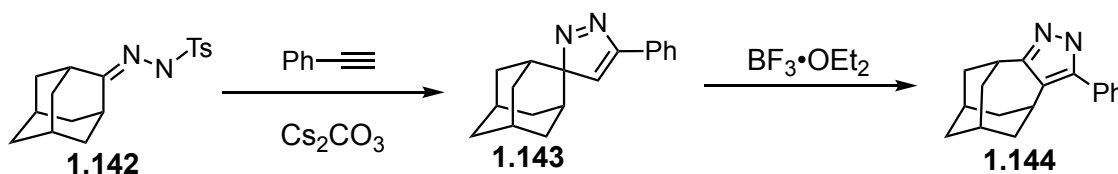
Дикарбонильные соединения гомоадамантанового ряда позволяют получать разнообразные гетероциклы, [4:5]аннелированные с гомоадамантаном. Например, в работе [104] представлен синтез большого числа пиридопиримидинов гомоадамантанового ряда вида **1.139**. Получение исходного кетоэфира **1.137** вместе с его дифторборатным комплексом **1.138** возможно по реакции расширения цикла по Бухнеру-Курциусу-Шлоттербеку. В качестве альтернативы эфирау трехфтористого бора в реакции расширения цикла можно использовать триэтилоксонийтетрафторборат [102].



Расщепление 1,2,3-триазолов, катализируемое комплексами Rh(II), служит перспективным методом промотирования различных превращений, таких как расширение цикла, внедрения по C-H, C-C связям, циклопропанирования и др. Например, расщепление 4-(2-гидрокси-2-адамантил)-1,2,3-триазола **1.140**, катализируемое родием, приводит к образованию альдимины **1.141** с увеличением размера цикла [105].

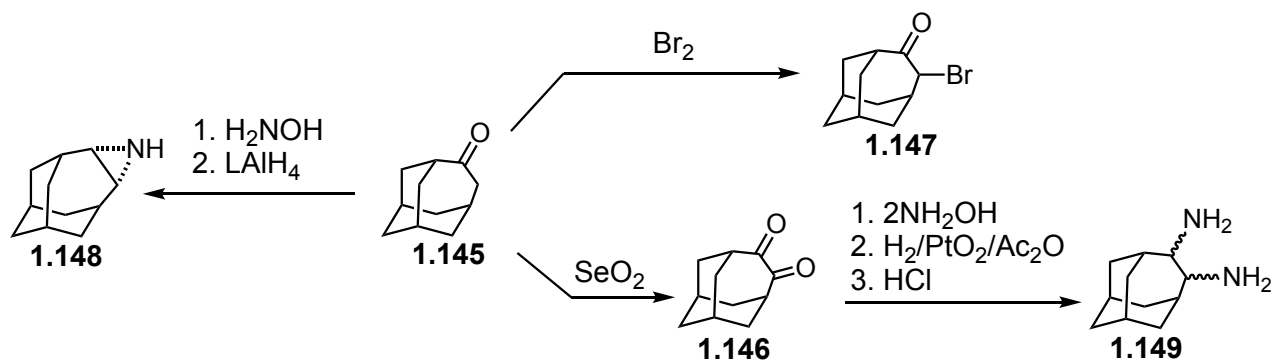


Спонтанная сигматропная перегруппировка 3-спиросочлененных с циклическим или каркасным фрагментом пиразолов приводит к конденсированным продуктам алициклического ряда. Однако в отдельных случаях данный процесс требует добавления кислот Льюиса. Такой пример описан для замещенного спироадамantan-2,3'-пиразола **1.143** [106].

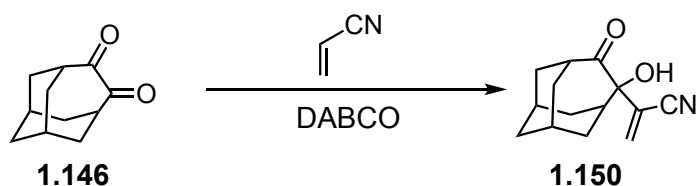


В рамках работы, посвященной синтезу 4-моно- и 4,5-дизамещенным производных гомоадамantan с использованием **1.145** в качестве исходного соединения, в 1970 г. были получены такие производные гомоадамantan как  $\alpha$ -дикетон **1.146** и  $\alpha$ -бромкетон **1.147**, и конденсированный с гомоадамantanовым фрагментом азиридин **1.148** [107]. Исходя из гомоадамantan-4,5-диона (**1.146**), полученного по этому методу, впервые был синтезирован 4,5-

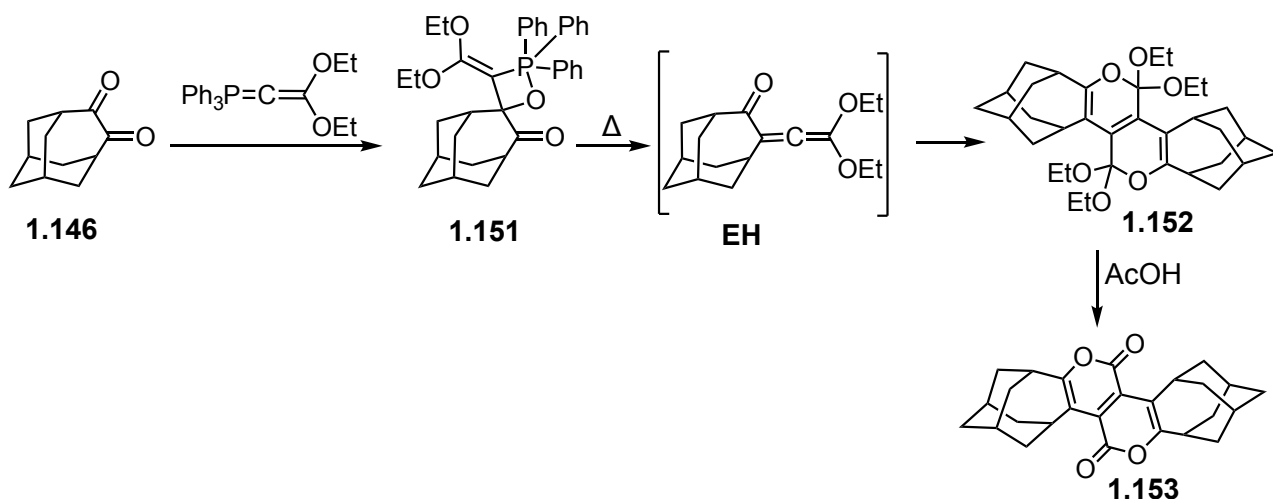
диаминогomoадамтан (**1.149**) путем гидрирования соответствующего бис-гидроксииминопроизводного [108].



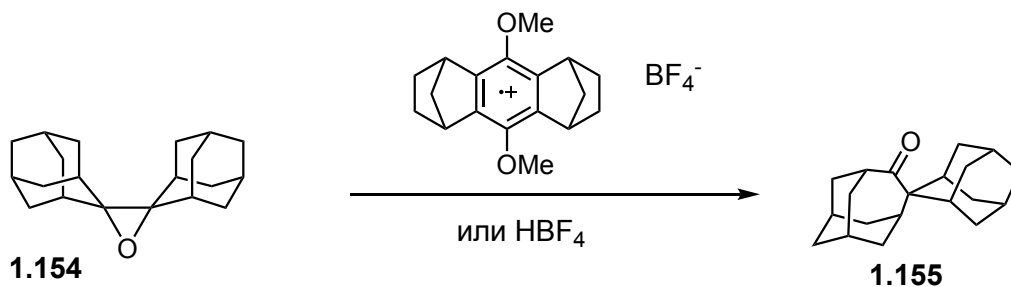
Гомоадамтан-4,5-дион (**1.146**) может служить исходным соединением для синтеза ряда других 4,5-дизамещенных производных гомоадамтана. Например, он может выступать электрофильным партнером в реакции Морита-Бейлиса-Хиллмана с акрилонитрилом, что было показано авторами [109]. Образование аддукта **1.150** происходит с выходом 70%. При этом реакция diketона **1.146** с акролеином в качестве нуклеофильной компоненты в аналогичных условиях приводит исключительно к полимеризации активированного алкена.



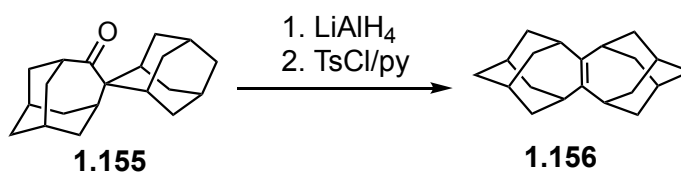
Реакцией Виттига гомоадамтан-4,5-диона (**1.146**) с 2,2-(диэтоксивинилиден)трифенилфосфораном с последующим кислотным гидролизом удалось получить пиранопиран **1.153**, обладающий мощной флюоресценцией ( $\lambda_{\text{max}}=419$  нм). Образование последнего происходит в результате термически-инициированной циклодимеризации кетоаллена **ЕН**, образующегося *in situ* в результате пиролиза оксафосфетана **1.151** [110].



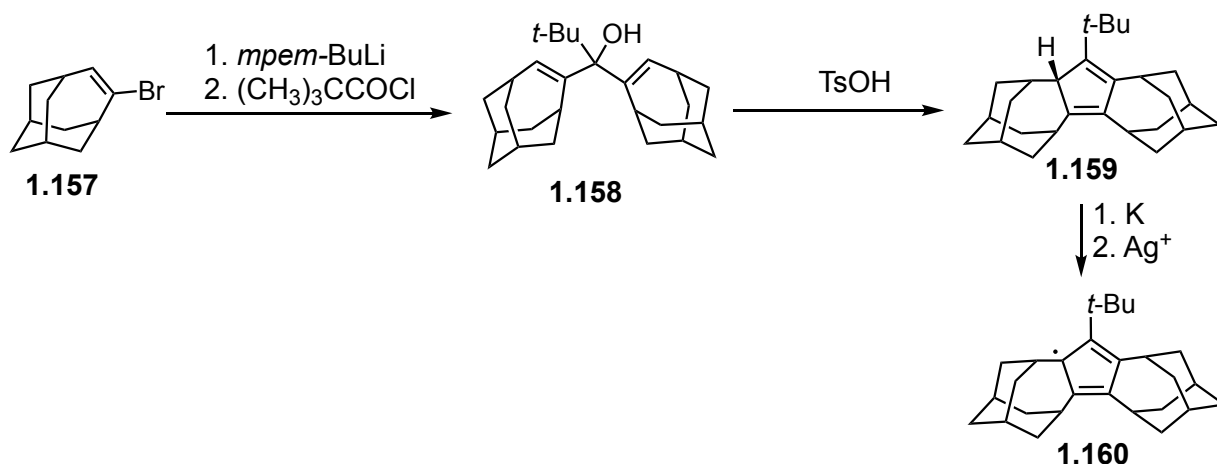
В рамках работы [111] был выполнен сравнительный анализ катализа различных реакций кислотами Бренстеда и одноэлектронными окислителями. Например, перегруппировка Мейнвальда эпоксида **1.154**, катализируемая orange CRET, приводит к образованию гомоадамantan-4-она, спиросочлененного с 2-адамантильным фрагментом **1.155**. Добавление цинковой пыли или других ингибиторов одноэлектронного окисления снижает выход продукта **1.155** вплоть до 3%, что позволяет утверждать о катион-радикальном механизме перегруппировки. Аналогичный выход кетона **1.155** был получен в среде тетрафторборной кислоты без добавления одноэлектронных окислителей.



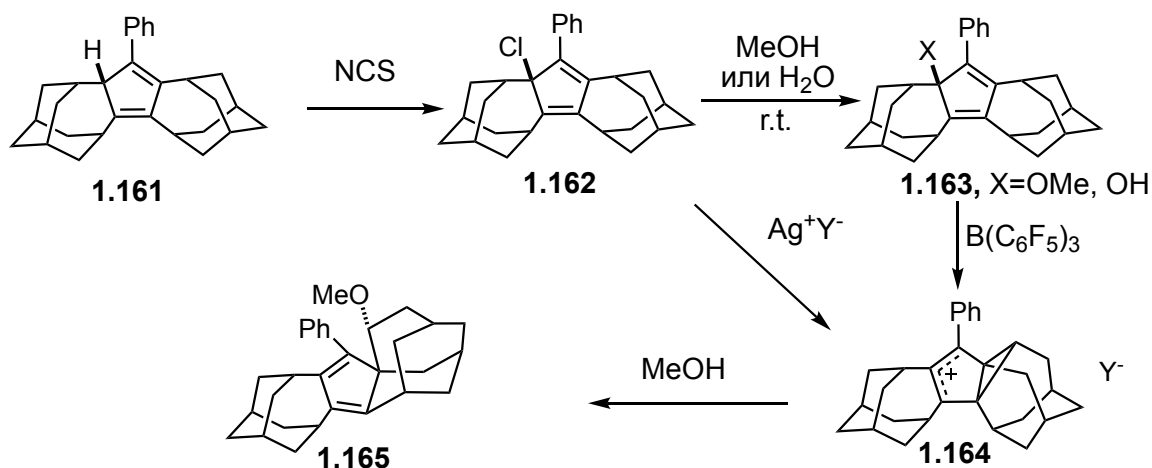
В 1971 г. группой Джилла и Ханда [112] был описан синтез алкена **1.156**, содержащего два 4,5-конденсированных между собой гомоадамantanовых фрагмента, перегруппировкой спироциклического спирта, полученного из кетона **1.155**. Катализатором в данном случае выступал тозилхлорид в присутствии пиридина.



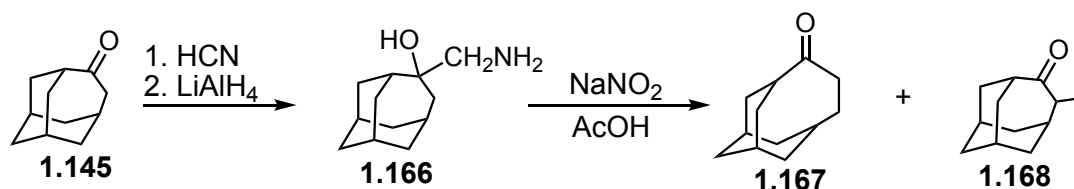
Стабильный гомоадамантано-бис-[4,5]аннелированный циклопентадиенильный радикал **1.160** был получен авторами [113] в несколько стадий из исходного 4-бромгомоадамант-4-ена (**1.157**). По данным РСА было установлено, что все связи в циклопентадиеновом фрагменте имеют разную длину, что говорит о локализованном характере радикального центра соединения **1.160** в твердом агрегатном состоянии.



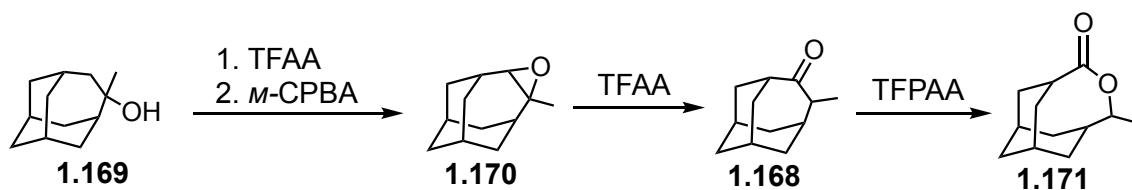
В продолжение работы той же исследовательской группы [114] было установлено, что атом хлора в соединении **1.162** является чрезвычайно подвижным и в сольволитических условиях дает нормальные продукты замещения **1.163** на метокси- и гидроксигруппу. Однако обработка **1.163** солями серебра приводила к перегруппированному стабильному карбокатиону **1.164**. Структура **1.164** была однозначно подтверждена данными РСА. Альтернирование длин связей, а также большие различия в химических сдвигах атомов углерода циклопентадиенового фрагмента указывают на значительную степень локализации положительного заряда. Перегруппировка катиона, изначально генерируемого из **1.162**, вероятно происходит вследствие антиароматичности циклопентадиенильного катиона. Однако данный процесс не происходит синхронно с образованием катиона, поскольку в сольволитических условиях не было зафиксировано перегруппированных продуктов. Еще один акт алкильной миграции наблюдается при взаимодействии катиона **1.164** с метанолом с образованием **1.165**.



Синтез биснормоадамантан-4-она **1.167** перегруппировкой (4-гидроксигомоадамантан-4-ил)метиламина **1.166** впервые был осуществлен в 1971 году. При этом наряду с целевым продуктом **1.167** был получен 5-метилгомоадамантан-4-он **1.168** [115].



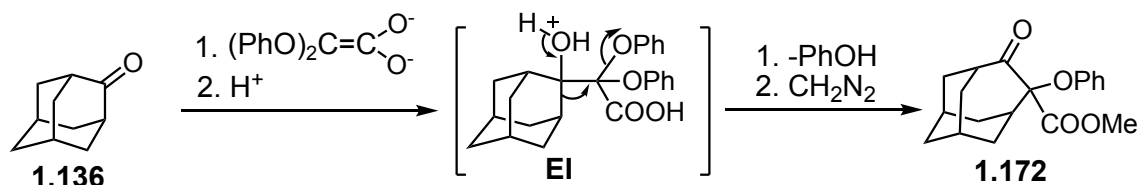
Вариант направленного синтеза 5-метилгомоадамантан-4-она (**1.168**) представлен в [116]. В качестве исходного соединения был взят третичный спирт **1.169**, который подвергали последовательной дегидратации, эпексидированию и перегруппировке Мейнвальда. В условиях окисления **1.168** по Байеру-Виллигеру происходит миграция атома углерода, связанного с метильной группой, с образованием трициклического лактона **1.171**.



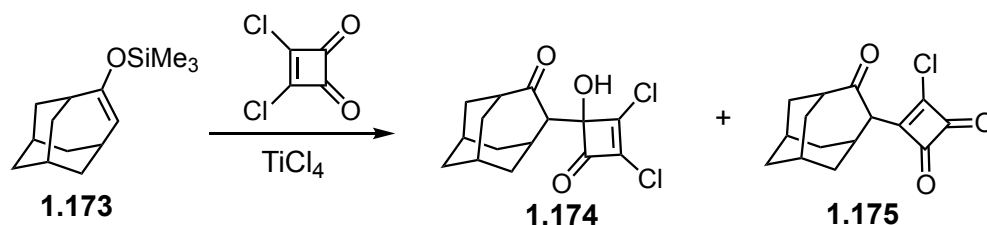
Пример образования 4,4,5-тризамещенного продукта гомоадамантанового строения **1.172** представлен в работе [117]. При последовательной обработке адамантан-2-она **1.136** енолятом карбоксилата 2,2-дифеноксисуксусной кислоты с последующей кислотной обработкой реакционной массы и этерификацией



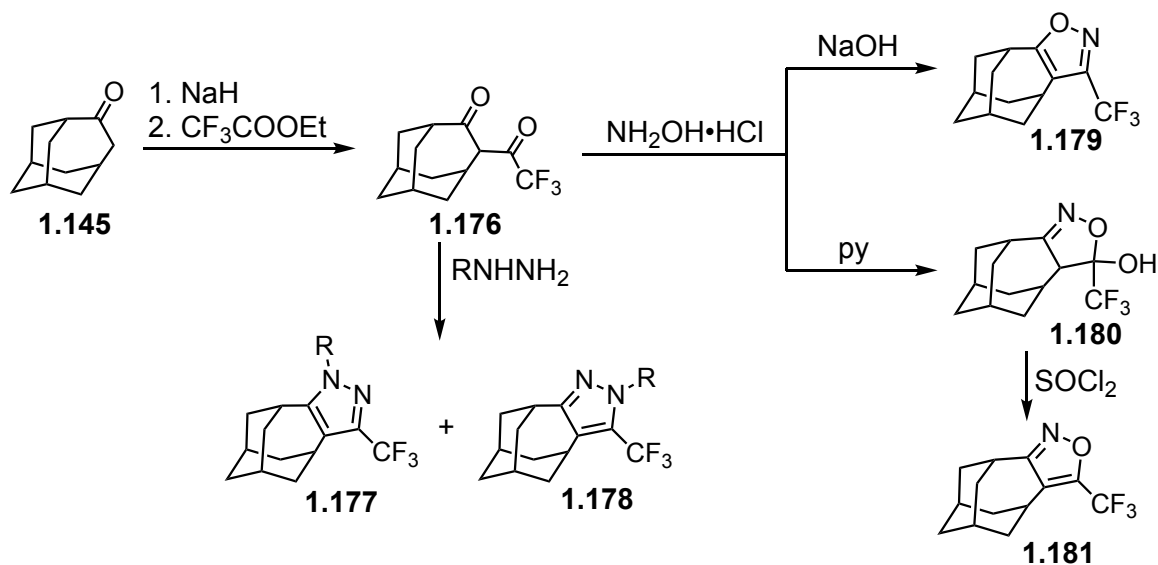
сырого продукта диазометаном происходит потеря молекулы фенола и перегруппировка в кетоэфир **1.172**.



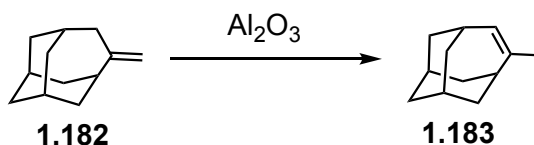
$\alpha$ -Функционализацию кетонов в условиях реакции Мукаямы можно осуществлять под действием хлорангидрида квадратной кислоты. Так, с использованием силилового эфира енола гомоадамантан-4-она **1.173** были получены продукты 1,2- (**1.174**) и 1,4-присоединения (**1.175**) в соотношении  $\sim 1:1$  [118].



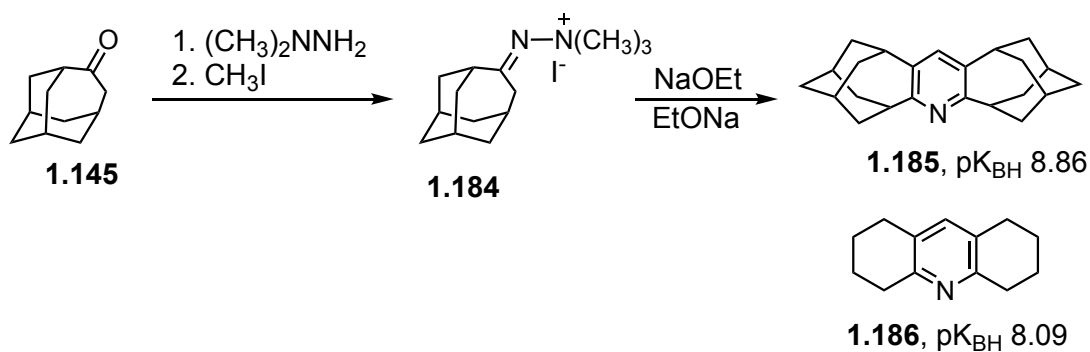
$\beta$ -Дикарбонильные соединения гомоадамантанового ряда, содержащие трифторметильную группу, могут служить предшественниками для азотсодержащих трифторметил-замещенных пятичленных гетероциклов. В работе [119] исходный трифторметилкетон **1.176** был получен ацилированием **1.145** этилтрифторацетатом. Путем введения **1.176** в реакции с бинуклеофильными реагентами был получен ряд гетероциклов **1.177-1.181**.



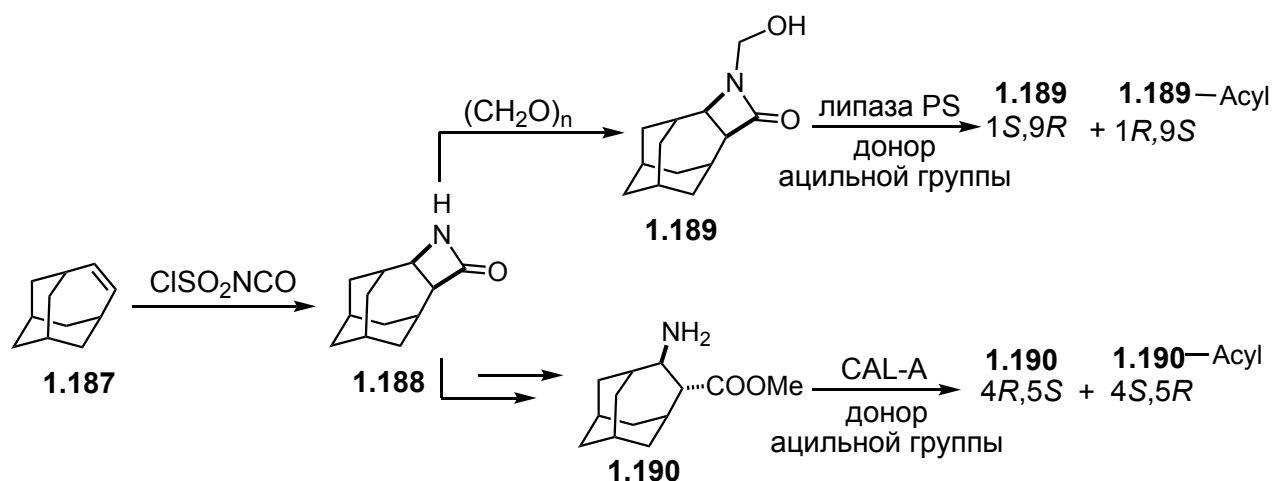
Авторы отмечают, что в ЯМР спектрах гетероциклических продуктов, строение которых не исключает таутомерию (**1.177**, **1.178**, R=H), наблюдались сигналы обоих возможных таутомеров. Большую долю, как правило, составляла таутомерная форма с С-С связью енаминного типа. Данное наблюдение согласуется с результатами работы другой научной группы [120], которые показали, что 4-метилгеноадамантан (**1.182**) в термодинамически контролируемых условиях имеет тенденцию изомеризоваться в 4-метилгеноадамантен (**1.183**).



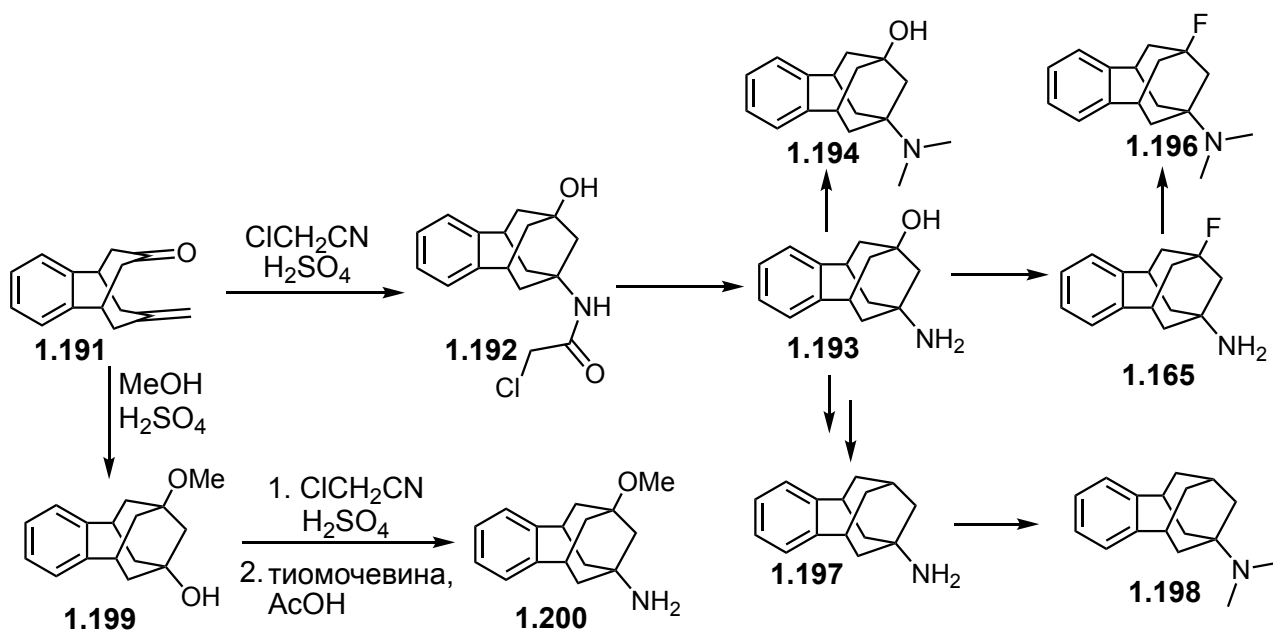
Синтез соединения **1.159**, содержащего геноадамантан[4,5]аннелированный пиридиновый фрагмент (**1.185**), представлен в работе [121]. Отмечено, что показатель кислотности сопряженной кислоты соединения **1.185** ( $pK_{\text{BH}}$  8.68) отличается от аналога (**1.186**), содержащего два циклогексановых конденсированных кольца менее чем на порядок ( $pK_{\text{BH}}$  8.09), что в некоторой мере отражает относительно малую напряженность каркаса по сравнению с циклогексановым фрагментом.



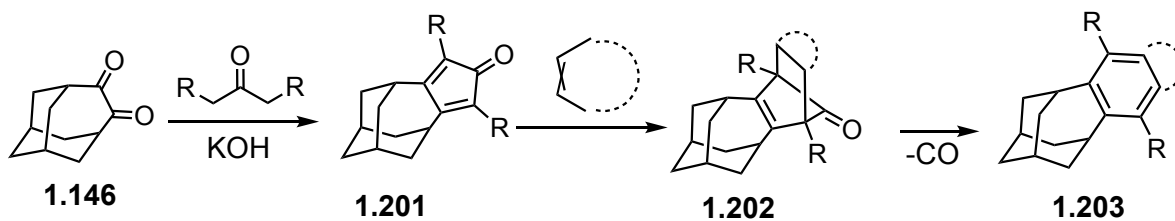
Энантимерно чистые  $\beta$ -аминокислоты геноадамантанового ряда можно получать по методу, представленному в работе [122]. Методология включает [1+2]-диполярное циклоприсоединение хлорсульфонилоцианата к геноадамантан-4-ену **1.187** с образованием рацемического  $\beta$ -лактама **1.188** который затем подвергают дериватизации с целью последующего кинетического расщепления энантиомеров.



Синтез бензконденсированных производных гомоадамантана является весьма перспективным направлением исследования в свете серии работ научной группы [123-127], посвященных синтезу и изучению биологических свойств адамантаноподобных каркасов. Представленные в работах бензогомоадамантановые и бензооксагомоадамантановые производные обладают рядом впечатляющих биологических свойств, среди которых способность к ингибированию моноаминоксидазы, ГАМК-рецепторов, 11- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы. Например, некоторые амины бензогомоадамантанового ряда **1.193-1.200** показывают более эффективное связывание с биологической мишенью, чем препараты сравнения. Для каждого из них наблюдалась более высокая активность в качестве NMDA антагонистов, чем у амантадина. Фтораминогомоадамантан (**1.165**) и диметиламиногомоадамантан (**1.198**) оказались близкими по эффективности к мемантину, а бензоаминогомоадамантан **1.197** оказался эффективнее мемантина более чем в два раза. Методология синтеза таких структур включает трансаннулярную циклизацию синтетически доступного енона **1.191** в реакции Риттера с хлорацетонитрилом и дальнейшую дериватизацию хлорацетамида **1.192**.



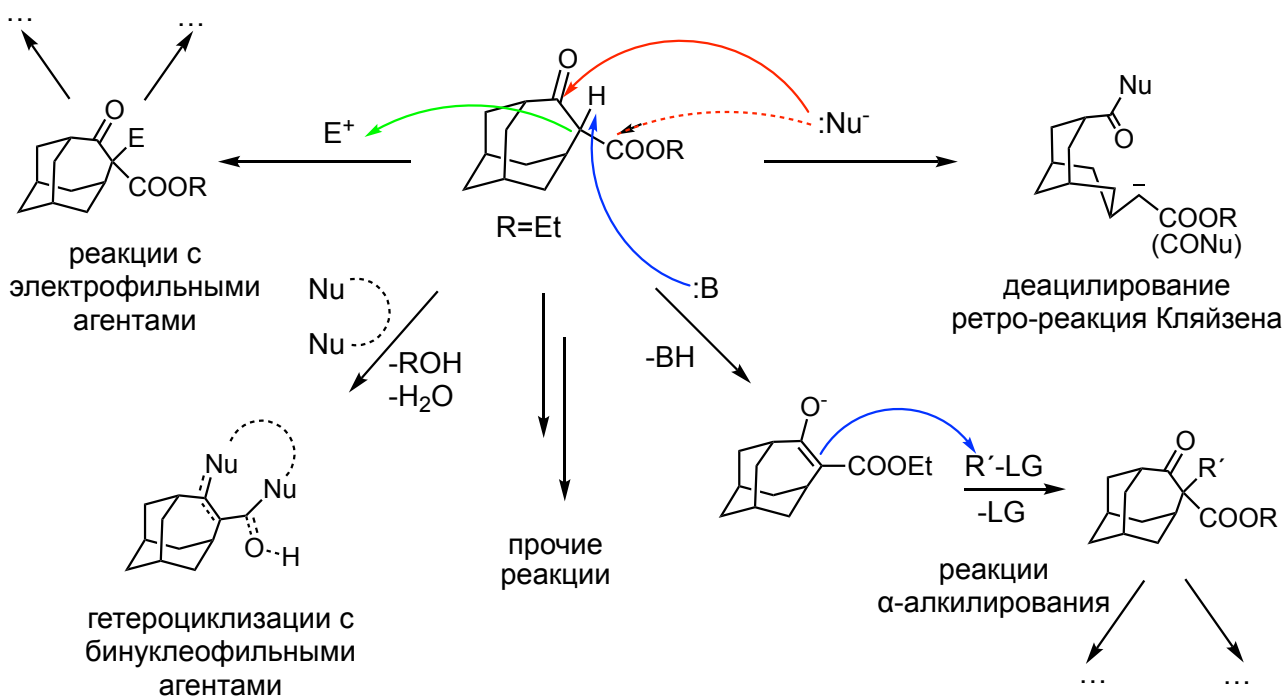
Существует еще один метод [128] сборки бензогомоадамантановой системы исходя из гомоадамантан-4,5-диона (**1.146**) в качестве исходного соединения. Полученный на его основе конденсированный с гомоадамантаном циклопентадиенон **1.201** является активным диеном в реакции Дильса-Альдера. Это позволяет синтезировать большое разнообразие бензконденсированных гомоадамантанов **1.203**, содержащих различные заместители в ароматическом фрагменте, благодаря возможности экстразии монооксида углерода из аддуктов **1.202**.



Таким образом, химия соединений гомоадамантана является весьма многообещающим направлением как с синтетической, так и с фармакологической точки зрения. На данный момент свойства гетероциклических [4:5]аннелированных и иных функциональных производных гомоадамантана изучены относительно слабо, что диктует необходимость поиска новых эффективных подходов к их синтезу.

## 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Подходы к структурно разнообразным органическим соединениям с потенциальной биологической активностью, использующие  $\beta$ -дикарбонильные соединения в качестве прекурсоров, широко распространены в органическом синтезе [129-135]. В связи с этим  $\beta$ -дикарбонильные соединения гомоадамантанового ряда представляют интерес для синтеза библиотек новых производных гомоадамантана и бицикло[3.3.1]нонана благодаря наличию одновременно электрофильных и нуклеофильных углеродных центров, что открывает широкие возможности для  $\alpha$ -функционализации [136-138], в том числе в асимметрическом варианте [139-147], создания новых С-С связей [148-166], а также синтеза гетероциклических соединений, конденсированных с каркасным фрагментом [167-170]. Наличие двух электроноакцепторных функциональных групп при одном атоме углерода в ряде случаев позволяет осуществлять селективное расщепление С-С-связей дикарбонильного фрагмента под действием нуклеофильных реагентов с целью получения производных карбоновых кислот [171-178].

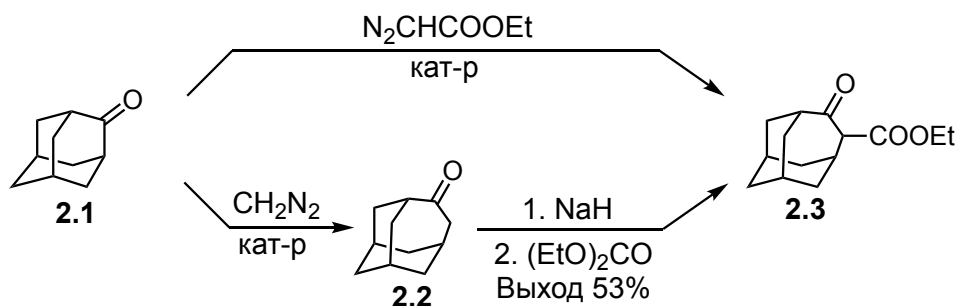


Однако большинство существующих синтетических методов, характерных для класса  $\beta$ -дикарбонильных соединений, применительно к каркасным субстратам встречают существенные ограничения и в то же время расширяют возможные варианты путей протекания реакций. Для изучения данных аспектов в качестве основного объекта исследования в настоящей работе был выбран этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат (далее – **2.3**).

## 2.1 Модификация метода синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата [179]

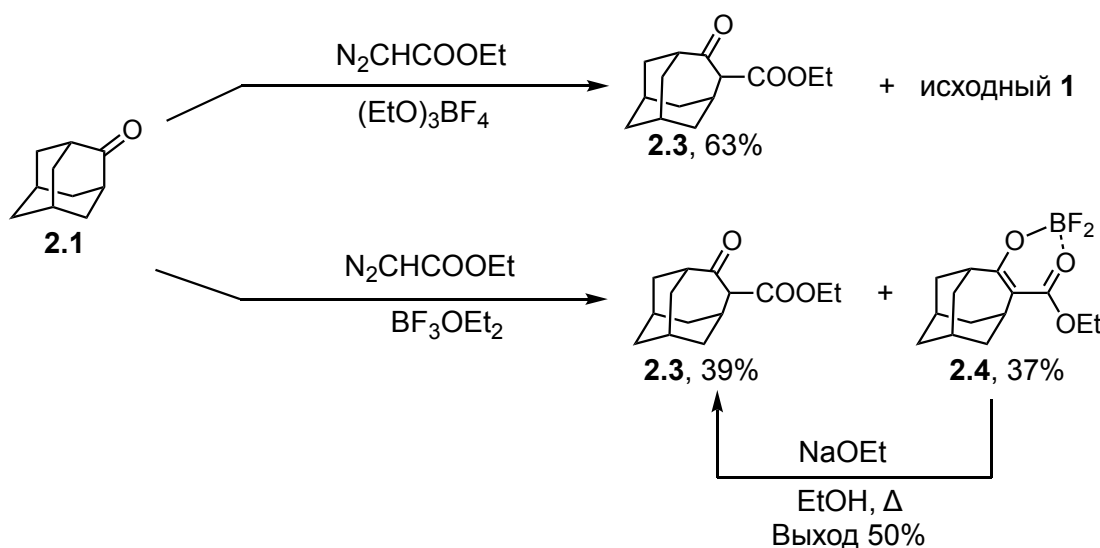
Получение исходного **2.3** возможно исходя из адамантан-2-она (**2.1**) или гомоадамантан-4-она (**2.2**) следующими путями:

- ацилирование гомоадамантан-4-она **2.2** с помощью производных угольной кислоты (этилхлорформиат, диэтилкарбонат) в присутствии оснований;
- расширение цикла адамантан-2-она **2.1** посредством реакции Бухнера-Курциуса-Шлоттербека [98,101,102,104] с этилдиазоацетатом в качестве реагента.



Попытка ацилирования гомоадамантан-4-она диэтилкарбонатом в присутствии NaH привела к целевому кетозефиру **2.3** с выходом 53%. Способы получения **2.2**, описанные в литературе, включают реакции расширения цикла адамантан-2-она **2.1** с использованием 9-10 экв. diazometana в виде раствора в  $\text{Et}_2\text{O}$  в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  [99] или diazaldа в качестве источника diazometana для получения *in situ* в щелочной среде [100]. Эти методы включают использование дорогих и взрывоопасных реагентов с высоким уровнем токсичности, а выход целевого **2.3** по двум стадиям оказывается равен 33%.

Второй же метод позволяет получать **2.3** в одну стадию из адамантан-2-она (**2.1**), а используемый реагент, этилдиазоацетат, является более безопасным и менее токсичным, чем диазометан [183]. В соответствии с литературными данными синтез возможно осуществить при катализе эфиром трехфтористого бора [101,104] либо триэтилоксонийтетрафторборатом [102]. Авторы [104] указывают, что в реакции наряду с целевым **2.3** имеет место образование дифторборного комплекса **2.4** с выходами 39 и 37% соответственно. С целью получения **2.3** из **2.4** последний обрабатывают EtONa в EtOH, получая **2.3** с выходом 50%. Таким образом, общий выход целевого **2.3** составляет 58%. Однако при попытке воспроизвести эту методику были получены меньшие выходы продуктов **2.3** и **2.4**. Кроме того, для достижения удовлетворительной конверсии исходного **2.1** требовалось использовать значительно больший избыток этилдиазоацетата, нежели указанный в работе [104].



Ограничение выхода целевого **2.3**, связанное со сложностью разложения комплексов с катализатором, может быть ассоциировано с высокой степенью оксофильности и малым размером атома бора [184] наряду со стерическими препятствиями, создаваемыми гомоадамантановым каркасом. Во избежание образования комплекса продукта **2.3** с катализатором была предпринята оптимизация метода синтеза целевого **2.3** посредством подбора альтернативных катализаторов (вместо эфира трехфтористого бора, *Таблица 1*). Стандартная температура проведения синтеза по методу, представленному в статьях

[101,104], составляет 0-5 °С. При использовании  $TiCl_4$  как катализатора (строка 2) образование продукта **2.3** не удалось зафиксировать хроматографически. В случае использования тетрахлорида олова (строка 3) по данным ГЖХ образуется лишь 12% продукта **2.3**. Многообещающий результат был получен при катализе хлоридом алюминия в  $CH_2Cl_2$  (строка 4), поскольку удалось выделить целевой продукт с выходом 58%. Замена растворителя на 1,2-дихлорэтан (строки 5 и 6), стандартно применяющийся в реакциях, где катализатором служит хлорид алюминия [185] позволяет повысить выход целевого продукта до 78% в реакции **2.1** с 7 экв. этилдиазоацетата (строка 5). Снизить количество данного реагента, а также повысить выход целевого **2.3** удалось в результате повышения температуры реакции до 35-40 °С (строка 6). При этом скорость добавления диазоэфира не влияла на конечный результат.

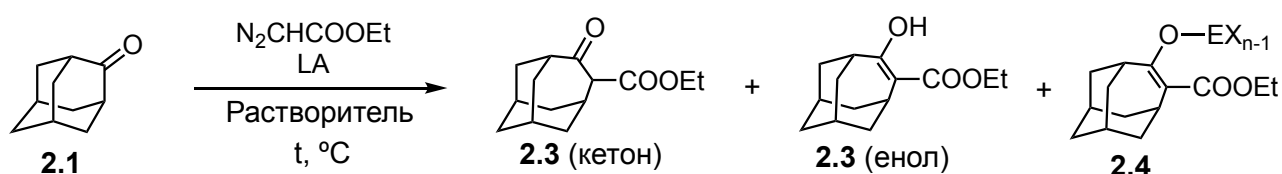


Таблица 1. Оптимизация метода синтеза целевого  $\beta$ -кетоефира **3**

n	LA	Растворитель/t, °С	Количество эквивалентов $N_2CHCOOEt$	Выход, %
1	$BF_3 \cdot OEt_2$	$CH_2Cl_2/0-5$	4	41/24*
2	$TiCl_4$	$CH_2Cl_2/0-5$	3.5	Нет реакции
3	$SnCl_4$	$CH_2Cl_2/0-5$	4.5	12**
4	$AlCl_3$	$CH_2Cl_2/0-5$	7.0	58
5	$AlCl_3$	$ClCH_2CH_2Cl/0-5$	7.0	78
6	$AlCl_3$	$ClCH_2CH_2Cl/35-40$	4.0	87

\*Выход дифторборатного комплекса;

\*\*Выход **2.3** по данным ГЖХ

Таким образом, условия, описываемые строкой 6, включают использование доступного хлорида алюминия в качестве катализатора, этилдиазоацетата и 1,2-дихлорэтана. По данным ГЖХ скорость образования продукта **2.3** увеличивается драматическим образом в ходе добавления последнего эквивалента диазоэфира. При этом после стадии обработки



реакционной массы ни в одном случае не было выделено каких-либо кристаллических продуктов, что исключает потери, связанные с образованием стабильных комплексов **2.3** с катализатором. В ходе реакции имеет место образование значительного количества побочного этилхлорацетата, что связано с разложением избытка диазоуксусного эфира в условиях реакции. Наиболее сложным этапом синтеза оказалась стадия очистки целевого продукта, которая проводится посредством удаления из смеси этилхлорацетата в вакууме с последующей высоковакуумной перегонкой продукта.

## **2.2 Синтез 4,4-дизамещенных гомоадамантан-5-онов**

С целью изучения свойств  $\beta$ -кетоефиров гомоадамантанового ряда, не способных к енолизации, а также для выявления отличительных особенностей химического поведения исходного **2.3** был предпринят синтез серии его  $\alpha$ -алкил- и  $\alpha$ -функционально замещенных производных. Для решения данной задачи исходный **2.3** вводили в условия типичных реакций и их модификаций, характерных для класса  $\beta$ -дикарбонильных соединений.

### **2.2.1 Реакции этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата с гетероатом-центрированными электрофильными агентами [179]**

На первом этапе изучения химических свойств ранее полученного  $\beta$ -кетоефира **2.3** был осуществлен синтез серии  $\alpha$ -замещенных  $\beta$ -кетоефиров в условиях реакций гидроксирования, галогенирования, нитрозирования и нитрования  $\beta$ -дикарбонильных соединений (*Таблица 2*). В результате была получена серия функциональных производных гомоадамантан-5-она **2.5-2.9**.

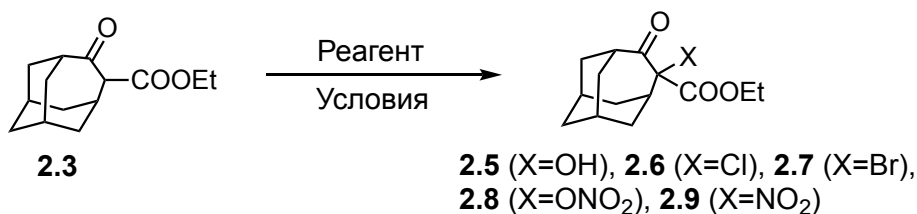
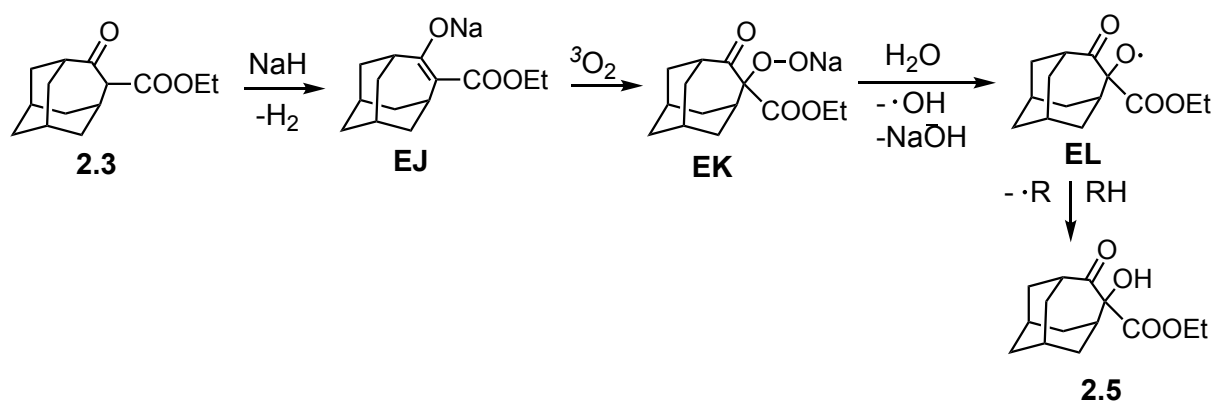


Таблица 2. Синтез  $\alpha$ -замещенных производных  $\beta$ -кетоефира **2.3**

n	Реагент/условия	Продукты/Выход, %
1	<i>m</i> -CPBA/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 °C	<b>2.5</b> /60
2	TFA–35%-я H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /35–40 °C	<b>2.5</b> /74
3	TfPA/r.t.	<b>2.5</b> /78
4	NaH, воздух/ТГФ /r.t.	<b>2.5</b> /74
5	35%-я HCl–KMnO <sub>4</sub> /бензол, r.t.	<b>2.6</b> /96
6	Br <sub>2</sub> /AcOH, r.t.	<b>2.7</b> /87
7	NaNO <sub>2</sub> –35%-я HCl/ТГФ, 0 °C	<b>2.8</b> /87
8	BuONO–HCl <sub>газ</sub> /0 °C	<b>2.8</b> /38; <b>2.9</b> /46
9	BuONO–AlCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	<b>2.6</b> /76
10	100%-я HNO <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	<b>2.9</b> /57; <b>2.5</b> /38
11	65%-я HNO <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	<b>2.9</b> /43; <b>2.5</b> /24
12	100%-я HNO <sub>3</sub> –Ac <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	<b>2.9</b> /52; <b>2.5</b> /32
13	100%-я HNO <sub>3</sub> –H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	<b>2.9</b> /36; <b>2.5</b> /25

В соответствии с литературными данными  $\beta$ -дикарбонильные соединения способны к окислению под действием надкислот (окисление по Руботтму) [186–190], которые выступают как представители *O*-электрофилов. Взаимодействие **2.3** с надкислотами (*m*-CPBA в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, строка 1) или (TFA с 35%-й H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, строка 2) приводит к продукту **2.5**, содержащему гидроксильную группу в  $\alpha$ -положении, с выходами 60 и 74% соответственно. При нагревании **2.3** с безводной CF<sub>3</sub>CO<sub>3</sub>H (строка 3) удалось достичь 78%-го выхода **2.5**. Использование методики окисления с *m*-CPBA было сочтено менее удобным из-за загрязнения продукта *m*-хлорбензойной кислотой. В качестве более предпочтительного метода получения **2.5** далее нами использовалась система TFA/35%-я H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (строка 2). К нашему удивлению, образование гидроксиэфира **2.5** с отличным выходом также происходит из **2.3** в присутствии эквимолярного количества NaH в растворе ТГФ при выдерживании на воздухе в течение 12 ч (строка 4). Образование продуктов

окисления  $\beta$ -кетозэфиров кислородом в присутствии оснований, по всей видимости, является беспрецедентным и связано с особенностями строения исследуемой системы. Тем не менее в литературе встречаются примеры  $\alpha$ -гидроксилирования  $\beta$ -кетозэфиров синглетным кислородом в присутствии комплексов меди [191], а также кетонов в щелочной среде в присутствии восстановителей [192,193]. Предположительно, образование **2.5** происходит как автоокисление енолята **EJ** [194,195] с последующим гидролизом и разложением интермедиата **EK** при выделении.



Было замечено, что исходный **2.3** не взаимодействует с перманганатом калия ни в кислой, ни в нейтральной среде, хотя ациклические  $\beta$ -дикарбонильные аналоги с легкостью окисляются до кислот [196,197]. Ввиду неожиданной стабильности исследуемого кетозэфира **2.3** по отношению к перманганату калия, исходный **2.3** вводили в реакцию с системой  $\text{KMnO}_4/35\%$ -я  $\text{HCl}$ , в результате чего с высоким выходом был выделен хлорид **2.6** (строка 5). Реакцией кетозэфира **2.3** с бромом в среде ледяной уксусной кислоты был получен соответствующий бромзамещенный  $\beta$ -кетозэфир **2.7** (строка 6).

В условиях реакции нитрозирования исходного кетозэфира **2.3** под действием  $\text{NaNO}_2/35\%$ -й  $\text{HCl}$  в растворе ТГФ [198,199] (строка 7) происходит неожиданное образование нитрокси-производного **2.8** с отличным выходом. В попытках получить нитрозо-производное из **2.3** стандартный реагент нитрозирования был заменен на систему  $\text{BuONO}/\text{HCl}_{\text{газ}}$ , что привело к образованию смеси нитроксипроизводного **2.8** и нитропроизводного **2.9** с выходами 38 и 46% соответственно (строка 8). Использование  $\text{AlCl}_3$  вместо  $\text{HCl}$

привело к образованию хлорида **2.6** с выходом 74% (строка 9), что может быть связано с возможностью генерирования атомарного хлора *in situ* в условиях реакции [200].

Взаимодействие исходного **2.3** с различными нитрующими агентами – 100%-я HNO<sub>3</sub> (строка 10), 65%-я HNO<sub>3</sub> (строка 11), 100%-я HNO<sub>3</sub>/Ac<sub>2</sub>O (строка 12), 100%-я HNO<sub>3</sub>/96%-я H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (строка 13) [201] – неизменно приводит к образованию смеси продукта нитрования (**2.9**) и окисления (**2.5**), соотношение которых практически не зависит от используемых реагентов и температуры. Наилучший выход **2.9** наблюдался при проведении синтеза с 100%-й HNO<sub>3</sub> в хлористом метиле (строка 10).

В ИК спектре нитроксипроизводного **2.8** содержатся характеристичные для нитратов полосы поглощения, соответствующие симметричным и асимметричным колебаниям NO<sub>2</sub>-группы при 1643 и 1284 см<sup>-1</sup>, а также N-O связи при 839 см<sup>-1</sup>. Полосы поглощения, соответствующие колебаниям C=O связей сложноэфирной и кетонной групп, находятся в области 1732 и 1714 см<sup>-1</sup>. В <sup>13</sup>C ЯМР спектре сигнал четвертичного атома углерода, связанного с нитроксильной группой, находится при 96 м.д., а сложноэфирная и кетонная группы проявляются при 168 и 207 м.д. соответственно. В масс-спектре соединения **2.8** содержится пик молекулярного иона с m/z 297. Строение **2.8** также было доказано с помощью метода РСА, данные рентгеновской дифракции прошли депонирование в Кембриджской базе структурных данных (№ записи CCDC 18460520; Рисунок 1).

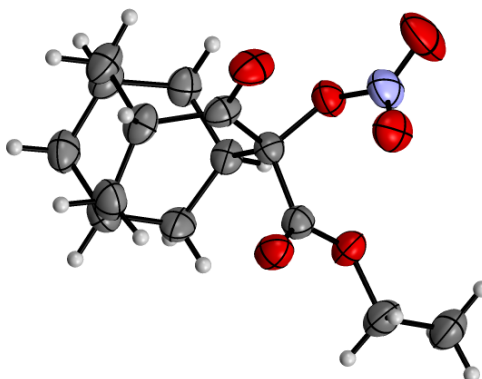
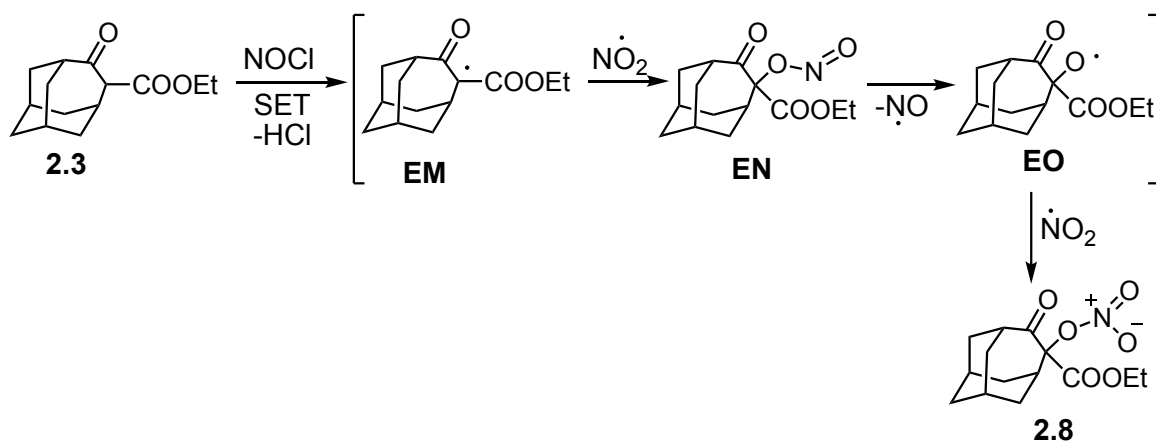


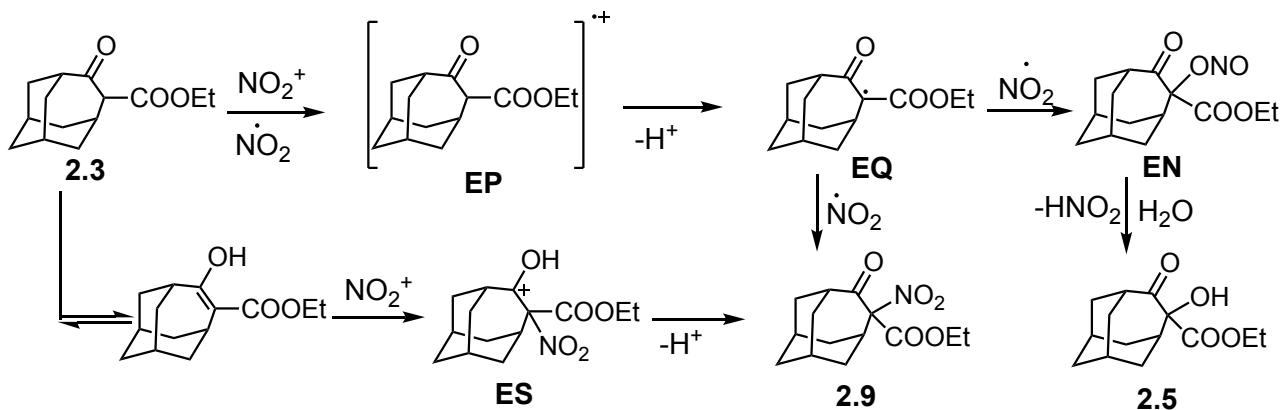
Рисунок 1. ORTEP-молекулярная структура нитрата **2.8** в соответствии с данными рентгеновской дифракции на монокристалле, выращенном из *n*-гексана. Атомы изображены как эллипсоиды термических колебаний с вероятностью 35%.

ИК спектр нитропроизводного **2.9** содержит характеристичные для нитроалканов полосы поглощения при 1554 и 1342  $\text{см}^{-1}$ , а также полосы, соответствующие колебаниям карбонильных групп при 1716 и 1743  $\text{см}^{-1}$ . В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР четвертичный атом углерода, связанный с нитрогруппой, резонирует при 107 м.д., а карбонильные атомы углерода при 165 и 201 м.д.

Образование органических нитратов в условиях реакции нитрозирования ранее наблюдалось в реакции  $\beta,\gamma$ -непредельных оксимов с *tert*-BuONO в присутствии кислорода воздуха [202,203]. Для установления возможности участия кислорода в данном процессе проводили контрольный эксперимент в инертной атмосфере, однако был получен аналогичный результат. Замена растворителя на  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  также не меняет результат. Уменьшение избытка нитрита натрия, с одной стороны, снижает степень максимальной конверсии исходного **2.3**, но с другой – способствует увеличению доли гидроксипроизводного **2.5** в соответствии с данными  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектров реакционной смеси. Наибольший выход **2.8** наблюдался при проведении реакции с 3-мя и более эквивалентами  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$ . На основании полученных данных, предполагается, что в условиях реакции может осуществляться одноэлектронный перенос под действием хлористого нитрозила с образованием радикала **EM**. Последний способен к рекомбинации с диоксидом азота, присутствие которого в смеси обусловлено равновесным сосуществованием с  $\text{NO}$ . Отщепление  $\text{NO}$  от нитрита **EN** приводит к алкоксильному радикалу **EO**, который вновь взаимодействует с диоксидом азота с образованием нитрата **2.8**.



Конкурирующий процесс окисления **2.3** в условиях реакции нитрования можно объяснить на основании следующих данных: наиболее вероятно, что реагирующей частицей в процессе является нитроний-катион ( $\text{NO}_2^+$ ), который может выступать и как электрофильный агент, так и в качестве одноэлектронного окислителя [204]. Возможно предположить, что  $\text{NO}_2^+$  выступает одноэлектронным окислителем в превращении исходного **2.3** в промежуточный катион-радикал **EP**, способный отщеплять протон с образованием радикального интермедиата **EQ** с последующим его присоединением к диоксиду азота либо по атому кислорода с образованием промежуточного нитрита **EN**, либо по атому азота с образованием продукта **2.9**.



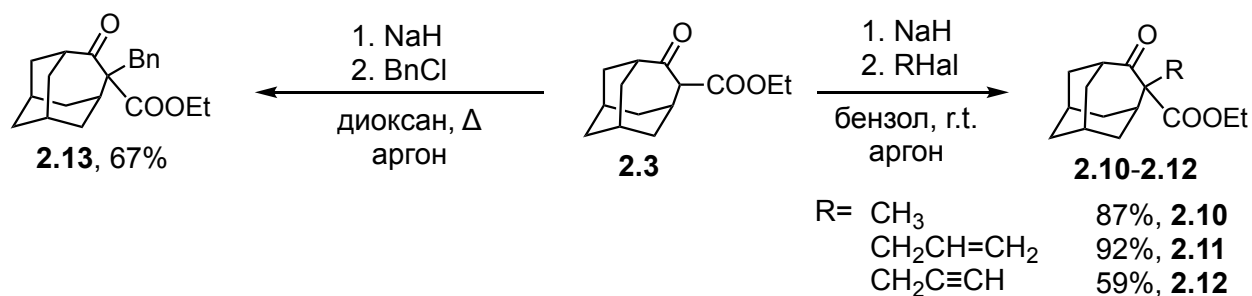
В ходе изучения химических превращений исследуемого  $\beta$ -кетозэфира **2.3** в условиях реакций, типичных для  $\beta$ -дикарбонильных соединений, был выявлен ряд особенностей химических свойств **2.3**, таких как:

- окисление в  $\alpha$ -положение в условиях нитрования, а также в реакции с  $\text{HNO}_2$ ;
- автоокисление в присутствии сильных оснований;
- стабильность к окислению перманганатом калия.

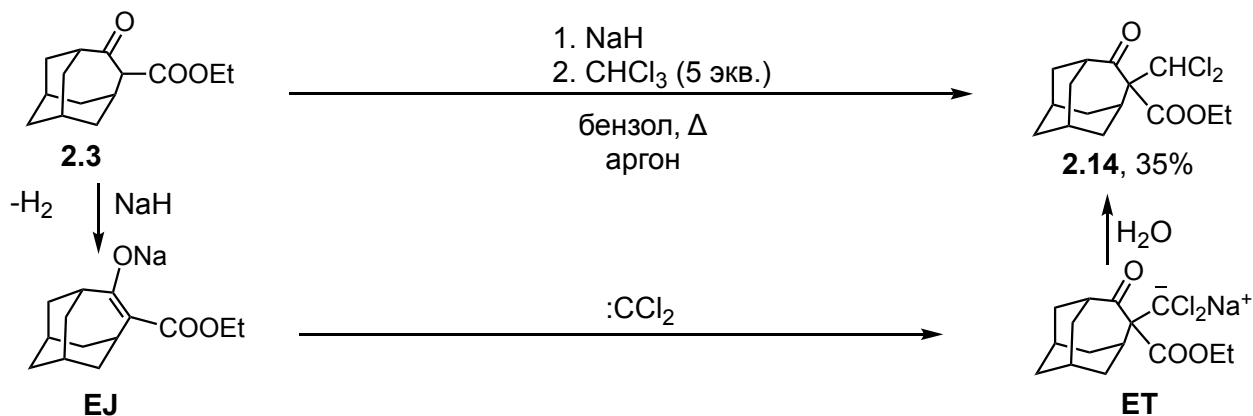
По всей видимости, такие особенности химического поведения исследуемого кетозэфира **2.3** обусловлены влиянием каркасной системы на свойства  $\beta$ -дикарбонильного фрагмента.

### 2.2.2 Реакции этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата с углерод-центрированными электрофильными агентами [205-206]

Следующим этапом настоящей работы был синтез  $\alpha$ -алкил- и  $\alpha$ -функционально замещенных производных  $\beta$ -кетоефира **2.3** (Таблица 3). При алкилировании амбидентных нуклеофилов, таких как еноляты, возможно образование продуктов как *O*-, так и *C*-алкилирования [207]. Во избежание образования *O*-алкилированных продуктов рекомендуется проводить реакцию с литиевыми енолятами вместо натриевых [208]. В связи с этим изначально в качестве основания был использован *n*-BuLi в бензоле. В реакции литиевого енолята, полученного *in situ* из **2.3**, с иодистым метилом (строка 1), было получено метильное производное **2.10** с отличным выходом. В аналогичных условиях были проведены реакции исходного **2.3** с аллилбромидом (строка 2) и пропаргилбромидом (строка 3), которые также привели к хорошим выходам соответствующих продуктов **2.11** и **2.12**. При использовании бензилхлорида как алкилирующего агента (строка 4) при 25 °С в бензоле реакции не наблюдалось, а в кипящем ТГФ для полной конверсии **2.3** требовался длительный промежуток времени (строка 5). Проведение реакции в кипящем диоксане (строка 6) привело к получению бензильного производного **2.13** с выходом 67% после 25 ч кипячения. Реакции **2.3** с иодистым метилом в присутствии этилата натрия в этаноле [209] в свою очередь не происходит (строка 7). Однако при использовании NaN в бензоле (строки 8-10) выходы продуктов алкилирования **2.10-2.12** оказались не ниже, чем в случае литиевых оснований. В данном случае также не наблюдалось образования побочных *O*-замещенных производных, как и в случае литиевого енолята.



Неожиданное образование дихлорметильного производного **2.14** наблюдалось в реакции **2.3** с хлороформом в присутствии 5-кратного избытка NaH в среде кипящего бензола (строка 11) или ТГФ (строка 12). Как известно, хлороформ обладает чрезвычайно низкой способностью вступать в реакции нуклеофильного замещения [210], однако нами был получен продукт **2.14**, образование которого можно рассматривать как следствие формального замещения атома хлора. Данный результат можно интерпретировать как процесс, происходящий через промежуточное присоединение дихлоркарбена к еноляту **EJ** по типу реакции формилирования фенолятов по Раймеру-Тиману с образованием карбаниона **ET** с последующим его протонированием [211].



ИК спектр дихлорметильного производного **2.14** характеризуется полосами поглощения карбонильных групп при 1697 и 1720  $\text{см}^{-1}$ . В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре продукта **2.14** присутствует сигнал протона дихлорметильного фрагмента в виде синглета при 6.60 м.д. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре имеется сигнал атома углерода дихлорметильной группы при 76 м.д. и соседнего четвертичного атома при 72 м.д. В масс-спектре соединения **2.14** присутствовал пик молекулярного иона с  $m/z$  319 и сателлитные пики с относительными интенсивностями, соответствующими распределению стабильных изотопов хлора с  $m/z$  318, 320, 319, а также пики осколочных ионов, отвечающие логическому масс-распаду продукта **2.14**.

К нашему удивлению, реакция **2.3** с метилбромацетатом в присутствии *n*-BuLi как основания не происходит ни в бензоле, ни в ТГФ (строки 13-14). Замена основания на NaH в среде бензола (строка 15) также не приводит к каким-либо



результатам. Более успешной альтернативой оказалась комбинация ТГФ или диоксана и NaH, что позволило получить ряд функциональных производных **2.15-2.17** (строки 16-18). Полноценная конверсия исходного **2.3** в реакции с хлорацетонитрилом занимала значительно больше времени, чем в случае других электрофильных реагентов.

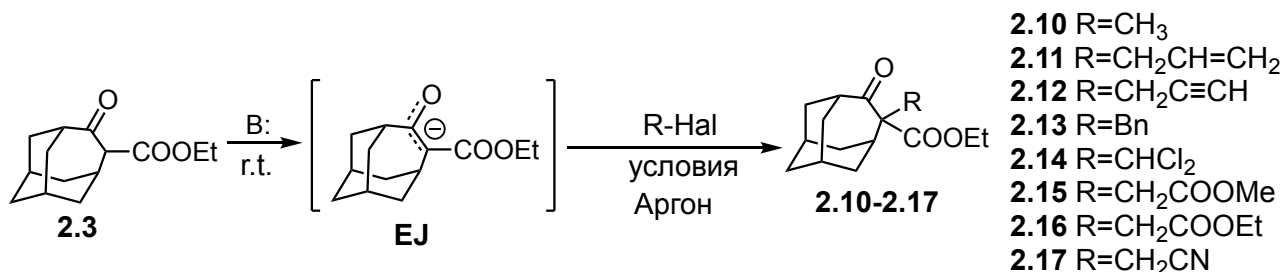


Таблица 3. Синтез α-алкил и α-функционально замещенных производных **2.3**

n	Продукт	R-Hal (экв.)	B:	Условия	Выход, %
1	<b>2.10</b>	CH <sub>3</sub> I (2)	<i>n</i> -BuLi	бензол, r.t.	83
2	<b>2.11</b>	H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> Br (2)*	<i>n</i> -BuLi	бензол, r.t.	84
3	<b>2.12</b>	HC≡CCH <sub>2</sub> Br (2)	<i>n</i> -BuLi	бензол, r.t.	44
4	–	BnCl (2.5)	<i>n</i> -BuLi	бензол, 80 °C	нет реакции
5	<b>2.13</b>	BnCl (2.5)**	NaH	ТГФ, 66 °C	64
6	<b>2.13</b>	BnCl (2.5)**	NaH	диоксан, 100 °C	67
7	–	CH <sub>3</sub> I (2)	NaOEt	EtOH, 0 °C	нет реакции
8	<b>2.10</b>	CH <sub>3</sub> I (2)	NaH	бензол, r.t.	87
9	<b>2.11</b>	H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> Br (2)*	NaH	бензол, r.t..	92
10	<b>2.12</b>	HC≡CCH <sub>2</sub> Br (2)	NaH	бензол, r.t.	59
11	<b>2.14</b>	CHCl <sub>3</sub> (5)***	NaH	бензол, 80 °C	35
12	<b>2.14</b>	CHCl <sub>3</sub> (5)***	NaH	ТГФ, 66 °C	37
13	–	BrCH <sub>2</sub> COOMe (1.05)	<i>n</i> -BuLi	бензол, r.t.	нет реакции
14	–	BrCH <sub>2</sub> COOMe (1.05)	<i>n</i> -BuLi	ТГФ, r.t.	нет реакции
15	–	BrCH <sub>2</sub> COOMe (1.05)	NaH	бензол, r.t.	нет реакции
16	<b>2.15</b>	BrCH <sub>2</sub> COOMe (1.05)	NaH	ТГФ, r.t.	80
17	<b>2.16</b>	BrCH <sub>2</sub> COOEt (1.05)	NaH	ТГФ, r.t.	74
18	<b>2.17</b>	ClCH <sub>2</sub> CN (2.5)*	NaH	ТГФ, r.t.	73

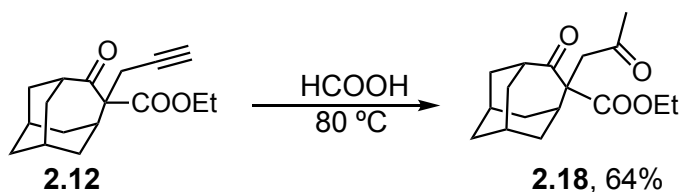
\*было использовано 0.95 экв. основания,

\*\* было использовано 2.5 экв. основания,

\*\*\*было использовано 6 экв. основания

Попытки введения ацетонильного и фенацильного фрагментов с помощью соответствующих бромкетонов в оптимальных условиях реакции алкилирования **2.3** не увенчались успехом. В качестве синтетического эквивалента бромацетона был использован пропаргилбромид [212]. Ацетонил-замещенный продукт **2.18**

был получен путем гидратации тройной связи ранее полученного пропаргильного производного **2.12** нагреванием в муравьиной кислоте [213] или в уксусной кислоте в присутствии каталитического количества *n*-ТСК [214].



В ИК спектре соединения **2.18** присутствуют полосы поглощения карбонильных групп с максимумами при 1691 и 1722 см<sup>-1</sup>. В <sup>1</sup>H ЯМР спектре сигналы диастереотопных атомов водорода метиленовой группы проявляются в виде дублетов при 2.33 и 2.98 м.д. с КССВ 16.0 Гц, а метильная группа в виде синглета при 2.06 м.д. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР соединения **2.18** характеризуется наличием двух сигналов кетонных карбонильных атомов углерода при 205 и 213 м.д. Четвертичный атом углерода резонирует при 65 м.д., а метильная и метиленовая группы ацетонового фрагмента дают сигналы при 31 и 49 м.д. соответственно.

Реакция Михаэля метиленактивных соединений является перспективным методом создания новых С-С связей [215]. Существует ряд методов алкилирования енолятов под действием акцепторов Михаэля в присутствии кислот Льюиса, ионных жидкостей, различных оснований и органокатализаторов [216-225].

Нами был проведен подбор условий синтеза аддуктов Михаэля (Таблица 4) для реакций **2.3** с метилакрилатом и акрилонитрилом. В одном из методов присоединения этилацетоацетата к акрилатам по Михаэлю используется К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> в среде безводного ацетона [226]. Проведение реакции в данных условиях (строка 1) позволило получить желаемые продукты присоединения исходного **2.3** к эфирам акриловой кислоты (**2.19-2.20**) и акрилонитрилу (**2.21**) с удовлетворительными выходами. Замена растворителя на ДМФА (строка 2) не привела к очевидному изменению выхода конечных продуктов, в то время как выход продуктов в ацетонитриле (строка 3) оказался меньше. Увеличение

температуры реакции положительно сказалось на выходах соединений **2.19** и **2.21**; наиболее значительное повышение выхода наблюдалось в случае проведения синтеза в ДМФА. Проведение синтеза **2.19-2.21** в условиях сонохимической активации [227,228] (строка 4) позволило сократить время реакции и увеличить выход аддуктов Михаэля **2.19** и **2.21** при использовании ацетона как растворителя.

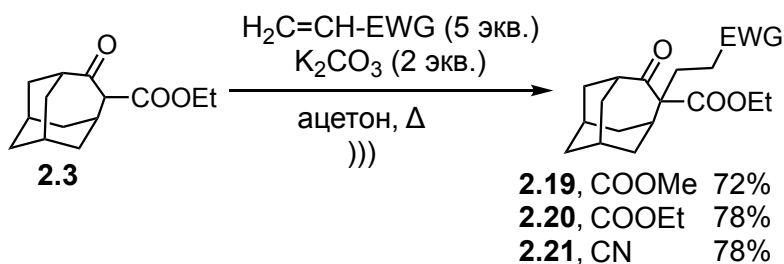
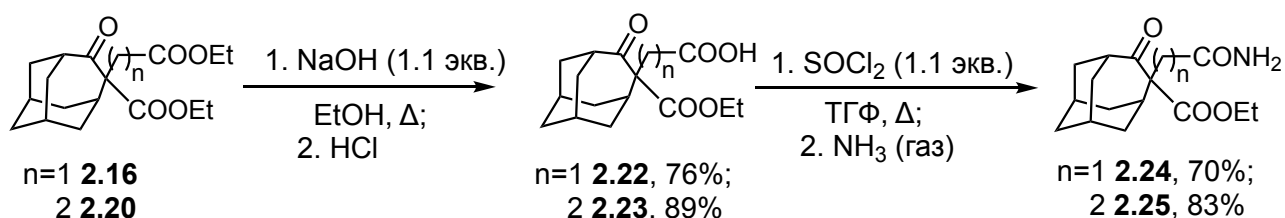


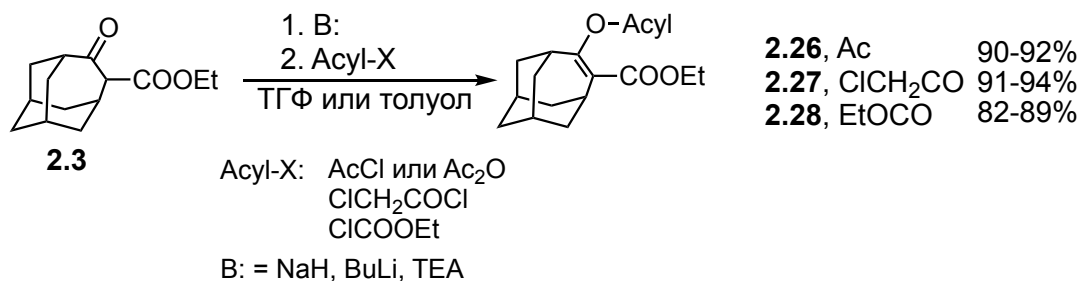
Таблица 4. Оптимизация синтеза аддуктов Михаэля **2.19**, **2.21**

	Растворитель	t, °C/время, ч	Условия	Выход, % ( <b>2.19</b> )/( <b>2.21</b> )
1	Ацетон	25/84	Перемешивание	32/34
		56/84		68/60
2	ДМФА	25/84		40/32
		50/84		70/68
		80/84		68/53
3	CH <sub>3</sub> CN	25/84		20/28
		50/84	73/43	
4	Ацетон	56/<60	Сонохимическая активация	72/78

С целью расширения библиотеки производных  $\beta$ -кетоефира **2.3** щелочным гидролизом диэфиров **2.16** и **2.20** были получены соответствующие моноэфиры **2.22** и **2.23** со свободной карбоксильной группой. При этом дальнейшее нагревание с дополнительно привнесенным эквивалентом щелочи не приводит к гидролитическому расщеплению этоксикарбонильной группы, непосредственно связанной с каркасом, что, по всей видимости, связано со стерическими препятствиями образованию промежуточного тетраэдрического интермедиата [229]. Соединения **2.22** и **2.23** далее были превращены в амиды **2.24** и **2.25** последовательной обработкой SOCl<sub>2</sub> и затем сухим аммиаком.

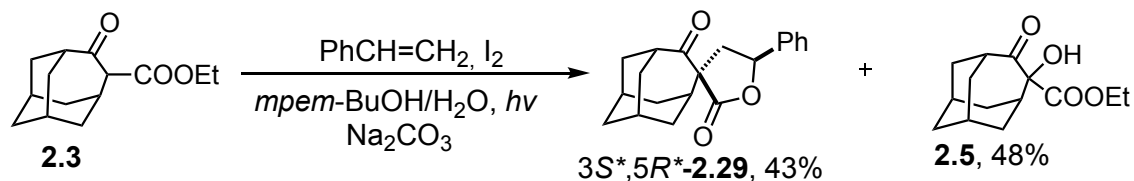


При попытке ацилирования **2.3** действием ангидридов и хлорангидридов карбоновых кислот в присутствии основания (NaH, *n*-BuLi или триэтиламин) в полярных апротонных (ТГФ, диэтиловый эфир), так и в неполярных растворителях (толуол, гексан) происходит образование только эфиров енолов **2.26-2.28** с высокими выходами. Несмотря на то, что в литературе встречаются методы *S*-ацилирования ионных енолятов стерически затрудненных  $\beta$ -дикарбонильных соединений в присутствии кислот Льюиса [230], их применение в нашем случае не привело к каким-либо продуктам. Структура соединений **2.26-2.28** была подтверждена спектрально. Вопреки ожиданиям, нагревание полученных *O*-ацильных производных в условиях перегруппировки Кляйзена-Гаазе в пиридине и в толуоле в присутствии 4-(*N,N*-диметиламино)пиридина [231] не приводит к ожидаемым продуктам *S*-ацилирования.



Альтернативным методом  $\alpha$ -функционализации циклических  $\beta$ -дикарбонильных соединений является их взаимодействие с терминальными алкенами в присутствии молекулярного иода и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при освещении спиральной флуоресцентной лампой (CFL, видимая область) с образованием спиро-сочлененных лактонов [232]. В данных условиях реакции **2.3** со стиролом был выделен фенилдигидрофуранон **2.29** в виде единственного диастереомера, что вероятнее всего обусловлено стерическим влиянием гомоадамантанового каркаса. В реакции также имеет место образование побочного продукта окисления **2.5** [234], хотя авторы работы [232] при проведении реакции в

присутствии кислорода воздуха обнаруживали лишь ацетофенон как результат окисления стирола в условиях синтеза. При этом использование  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в качестве основания приводит к преобладающему образованию «*транс*»-диастереомеров в реакции [233]. С помощью двумерного эксперимента NOESY было установлено, что протон метинового звена, связанного с атомом кислорода, взаимодействует лишь с соседними протонами метиленовой группы. На основании этих данных продукту **2.29** была приписана «*транс*»-конфигурация.



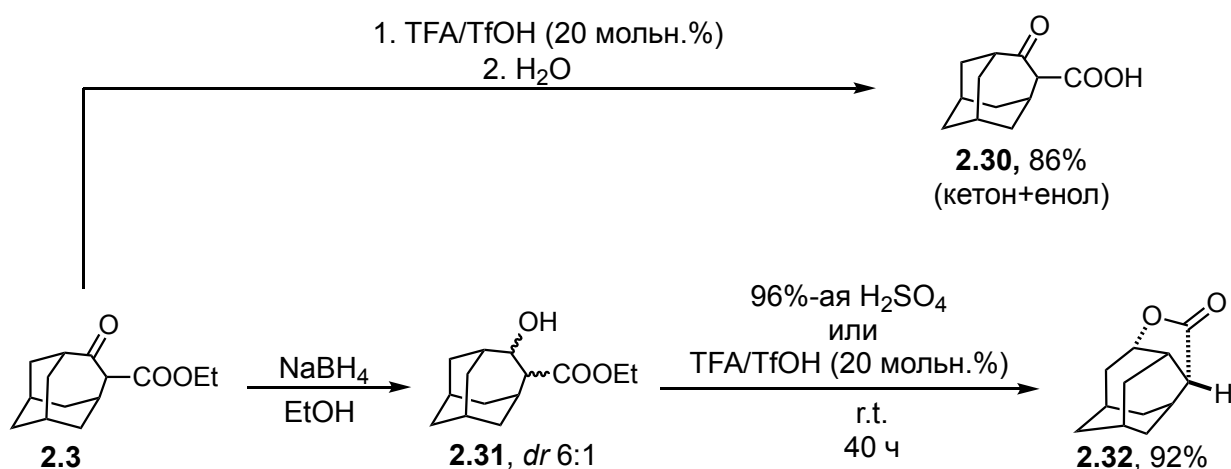
Изучение химического поведения **2.3** в условиях реакций алкилирования выявило некоторые особенности, такие как отсутствие продуктов *O*-алкилирования в реакции алкилгалогенидов с участием натриевого енолята кетоэфира **2.3** и в то же время исключительное образование продуктов *O*-ацилирования в реакции **2.3** с ацилирующими агентами в присутствии оснований различного типа. Отдельно следует отметить неожиданное образование дихлорметильного производного **2.14** в реакции **2.3** с хлороформом в присутствии избытка основания, что может быть связано с особенностями электронного и пространственного строения енолята исследуемого кетоэфира **2.3**.

### 2.3 Кислотно-катализируемые превращения в ряду производных гомоадамантан-5-она

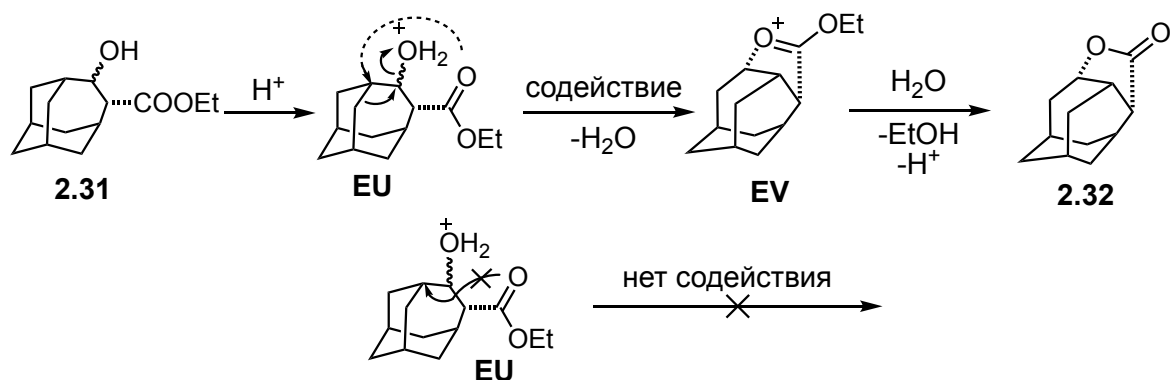
На данный момент описано значительное число примеров скелетных перегруппировок в гомоадамантановой системе с участием карбокатионных интермедиатов [235-242]. Это послужило предпосылкой к изучению процессов, в которых возможно генерирование электрофильных интермедиатов из  $\beta$ -кетоэфира **2.3** и полученных на его основе производных **2.5-2.25**, не способных к енолизации.

### 2.3.1 Перегруппировка типа Вагнера-Меервейна функциональных производных гомоадамантан-5-онов [205]

Взаимодействие **2.3** с серной кислотой или трифторуксусной кислотой в присутствии трифторметансульфо кислоты (20 мольн.%) приводит к расщеплению этоксикарбонильной группы с образованием **2.30**. В противовес, продукт восстановления кетоэфира **2.3** борогидридом натрия – **2.31**, полученный в виде диастереомерной смеси (*dr* 6:1 по данным  $^1\text{H}$  ЯМР спектров), при взаимодействии с 96%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в течение 40 ч претерпевает скелетную перегруппировку с образованием лактона **2.32**.

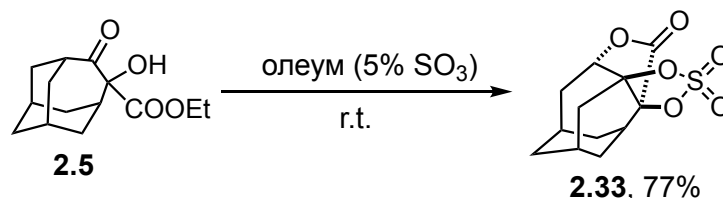


В ходе обнаруженного процесса происходит 1,2-алкильная миграция с последующим замыканием 5-членного лактонного цикла. Продукт **2.32** был выделен с выходом 92% в виде индивидуального диастереомера. При этом добавление 5-кратного избытка ацетонитрила как ловушки карбокатионов (конкурирующего нуклеофила) не привело к образованию продукта реакции Риттера. Данный факт наряду с диастереоселективностью образования продукта **2.32** в совокупности могут свидетельствовать о том, что миграция алкильной группы и образование лактонного цикла происходит как согласованный процесс. При этом алкильный сдвиг промотируется нуклеофильным содействием атомов кислорода этоксикарбонильной группы в интермедиате **EU**. Такое содействие возможно только в случае *син*-взаиморасположения мигрирующего фрагмента и этоксикарбонильной группы.



Исходя из геометрических соображений и предполагаемого пути протекания реакции продукту **2.32** была приписана *син*-конфигурация. Умеренное напряжение лактонного цикла приводит к сдвигу максимума полосы поглощения карбонильной группы в ИК спектре в область высоких значений –  $1753\text{ см}^{-1}$ . В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре протон при «спиртовом» атоме лактона проявляется как дублет дублетов при 4.78 м.д. с КССВ 7.5 и 7.8 Гц. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре атом углерода, связанный со спиртовым кислородом, проявляется при 84 м.д.

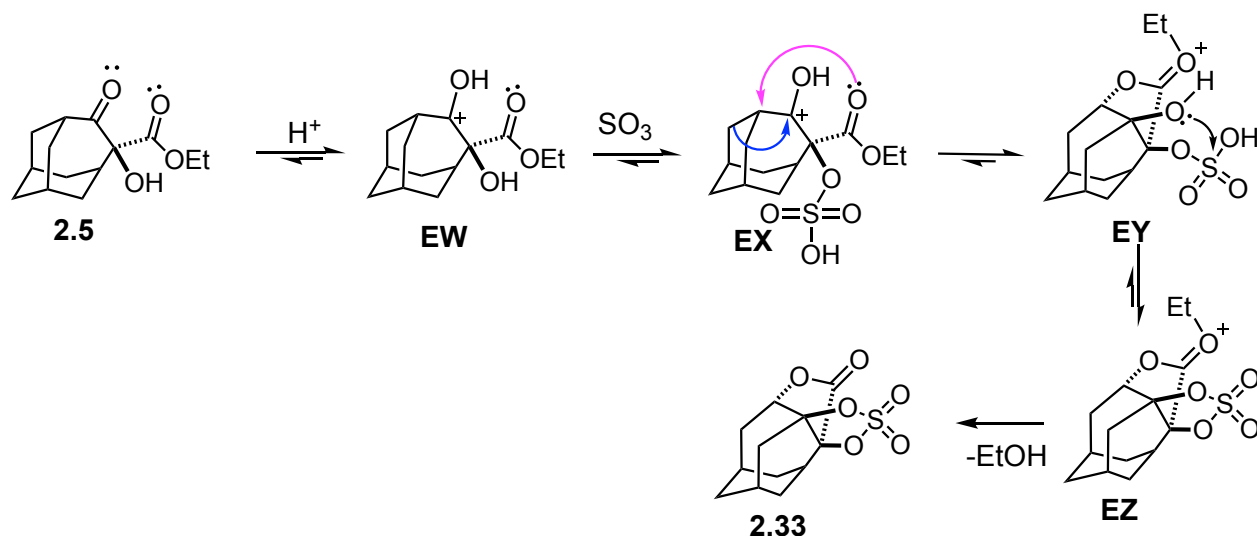
Обработка гидроксиэфира **2.5** 96%-й серной кислотой и 100%-й трифторметансульфокислотой не приводит к образованию каких-либо продуктов. Проведение реакции **2.5** с олеумом (5%  $\text{SO}_3$ ) же дает продукт перегруппировки **2.33**, содержащий диоксатиолоновый фрагмент.



Структура продукта **2.33** была доказана методом рентгеноструктурного анализа (№ записи CCDC 1941686, Рисунок 3), а также данными ЯМР и ИК спектроскопии. ИК спектр **2.33** характеризуется полосой поглощения карбонильной группы при  $1789\text{ см}^{-1}$ , а в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре атомы углерода диоксатиолонового фрагмента дают сигналы при 90.4 и 96.6 м.д.

В данном случае присутствие серного ангидрида в реакционной смеси играет ключевую роль в стабилизации интермедиата **ЕУ**, о чем также может свидетельствовать значительное увеличение выхода **2.33** при увеличении концентрации  $\text{SO}_3$  от 0 до 5%. По всей видимости, благодаря возможности

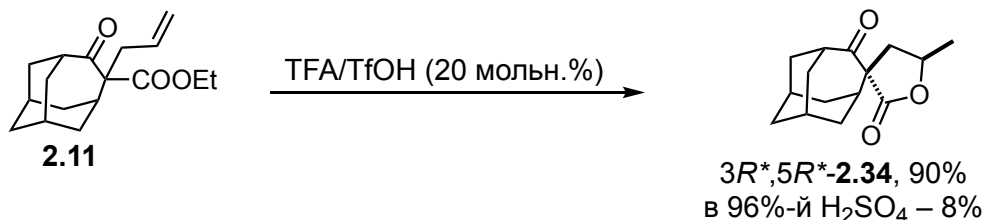
образования пятичленного диоксатиолоанового цикла при превращении **EY** в **EZ** происходит смещение равновесия реакции в целом.



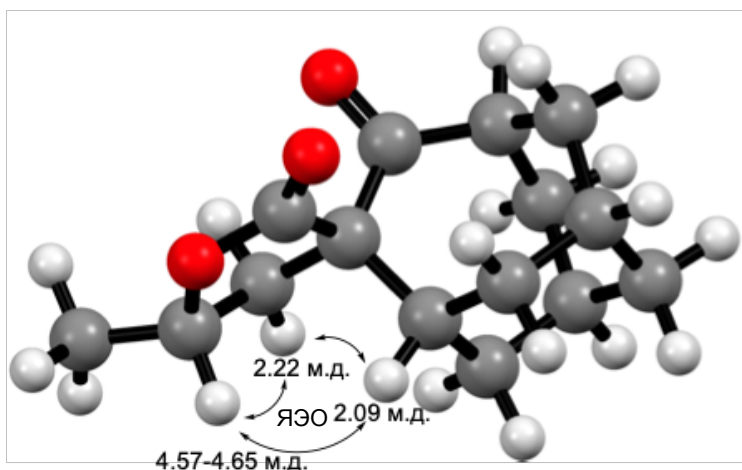
Исследование превращений алкилзамещенных производных **2.10-2.14** показало, что кетоэфиры, несущие метильный (**2.10**) и дихлорметильный (**2.14**) заместители, не образуют каких-либо новых продуктов в условиях перегруппировки. Однако обработка аллильного (**2.11**) и пропаргильного (**2.12**) производного 96%-й  $H_2SO_4$  приводит к сложной смеси продуктов олигомерного строения. Лишь в случае реакции **2.11** с  $H_2SO_4$  удалось выделить спиросочлененный с гомоадамантановым каркасом метилдигидрофуранон **2.34** в виде единственного диастереомера. Полученный стереохимический результат не противоречит известным данным о стереохимии родственных реакций лактонизации [243,244]. Вместо протекания перегруппировки в данном случае наблюдается образование продукта внутримолекулярного замыкания цикла с участием двойной связи аллильного фрагмента. Более однозначный результат был получен в реакции **2.11** в трифторуксусной кислоте при катализе трифторметансульфокислотой, где удалось достичь 90%-го выхода спиролактона **2.34**, в то время как кетоэфир **2.12**, содержащий пропаргильный заместитель, в данных условиях вновь давал сложную смесь продуктов. Структура продукта **2.34** подтверждается присутствием в  $^1H$  ЯМР спектре сигнала протона метинового звена, связанного с атомом кислорода лактонного цикла в виде мультиплета при 4.57-4.65 м.д., а также сигнала метильной группы



в виде дублета при 1.30 м.д. с КССВ 6.2 Гц. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре ядро спироуглеродного атома резонирует при 65 м.д., сигнал карбонильного атома лактонного цикла проявляется при 176 м.д. В ИК спектре полосы поглощения двойных связей карбонильных групп  $\gamma$ -валеролакtonного фрагмента и кетогруппы имеют максимумы при 1755 и 1691  $\text{cm}^{-1}$  соответственно.



Конфигурацию продукта **2.34** устанавливали с помощью совокупности данных двумерных экспериментов HETCOR и NOESY. В спектре NOESY был зарегистрирован кросс-пик между сигналом протона, принадлежащего метиновому звену каркасного фрагмента (2.09 м.д.), и сигналом дезэкранированного протона дигидрофуранонового цикла при 4.57-4.65 м.д, что свидетельствует об их близком расположении в пространстве (*Рисунок 2*). На основании этого продукту **2.34** была присвоена «*цис*»-конфигурация.



*Рисунок 2.* Визуализация молекулярной структуры соединения **2.34**, оптимизированной методом молекулярной механики в силовом поле UFF. Пространственные взаимодействия атомов, зарегистрированные в спектре NOESY, указаны обоюдоострыми стрелками.

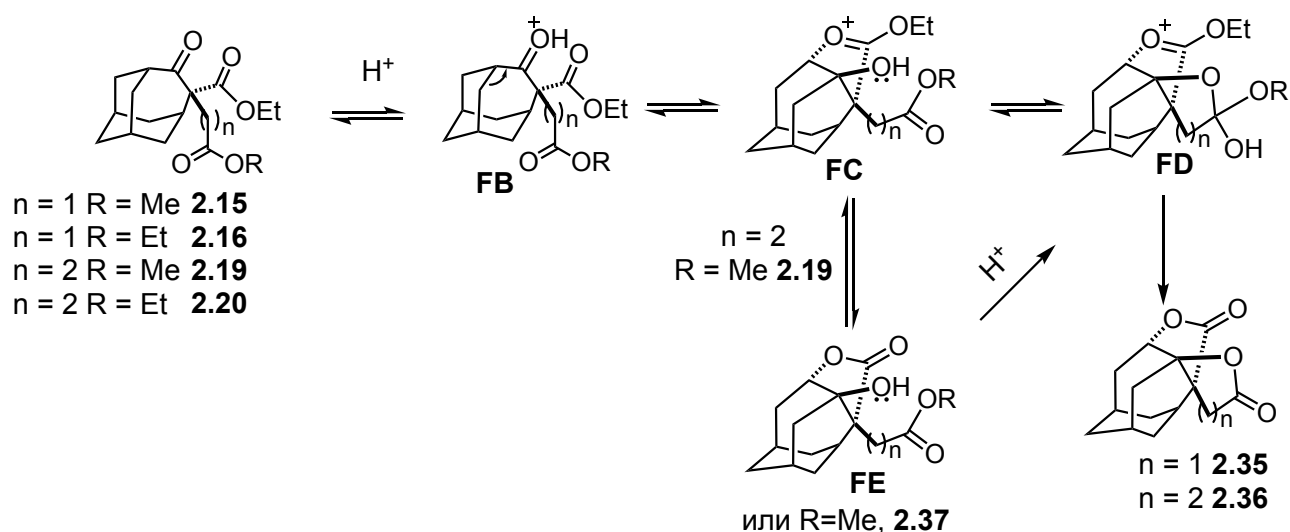
Перегруппировка ранее полученных  $\alpha$ -функционально замещенных  $\beta$ -кетозэфиров **2.15-2.17**, **2.19-2.25** в среде конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Таблица 5) или в смеси трифторуксусной кислоты и 20 мольн.% трифтометансульфокислоты приводит со средними выходами к лактонам **2.35** и **2.36**, структура которых была доказана методом РСА (№ записей CCDC 1812743 и 1941687), а также совокупностью данных ИК спектров, одномерных и двумерных экспериментов ЯМР. При уменьшении времени реакции было замечено, что только в случае метилового эфира гомоадамантилпропионовой кислоты **2.19** процесс возможно остановить на стадии образования лишь одного лактонного цикла **2.37**. В ИК-спектре полученного продукта однократной лактонизации **2.37** присутствовала узкая интенсивная полоса поглощения гидроксильной группы при  $3429\text{ см}^{-1}$ , а в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре протон гидроксильной группы дает синглет при 5.24 м.д. При этом выделить продукт, содержащий только один лактоновый фрагмент, удалось лишь в случае исходного **2.19**. Образование одинаковых продуктов как в реакции нитрилов **2.17** и **2.21**, так и соответствующих эфиров **2.15**, **2.16**, **2.19**, **2.20** было неожиданным в связи с предполагаемой возможностью внутримолекулярной нуклеофильной атаки нитрильной группы на электрофильный атом углерода по типу реакции Риттера с образованием лактама. В то же время вместе с продуктами перегруппировки нитрилов **2.17** и **2.21** было выделено до 40% олигомерных примесей. Выход продуктов **2.35** и **2.36**, полученных из исходных нитрилов **2.17** и **2.21**, также был в два раза ниже, чем из соответствующих эфиров **2.15**, **2.16**, **2.19**, **2.20** или кислот **2.22** и **2.23**. Выход соединения **2.35** полученного в результате обработки ацетамида **2.24** 96%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , оказался чрезвычайно низким, в то время как пропиоамид **2.25** не вступал в реакцию, несмотря на увеличение времени реакции и концентрации  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Предположительно, это связано с тем, что повышенная основность амидов по сравнению со сложными эфирами и карбоновыми кислотами [245,246] отрицательно сказывается на степени протонирования кетогруппы исходных кетоамидов **2.24** и **2.25**.

Таблица 5. Перегруппировка  $\alpha$ -функциональных производных исследуемого кетоэфира **2.15-2.17**, **2.19-2.25**

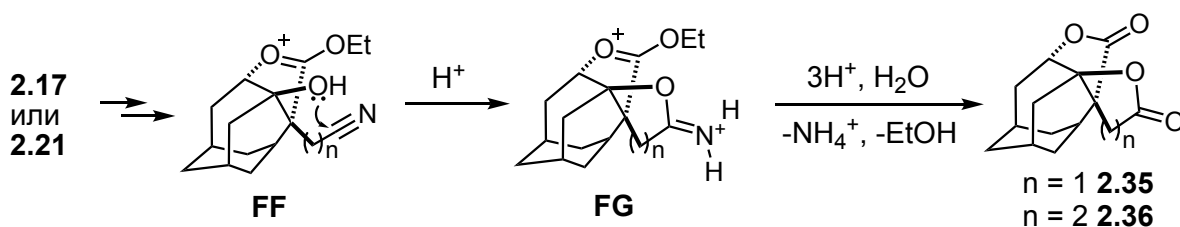
	Субстрат	FG	Время, ч	Продукт	Выход, %
1	<b>2.15</b>	COOMe	48	<b>2.35</b>	75
2	<b>2.16</b>	COOEt	48	<b>2.35</b>	76
3	<b>2.17</b>	CN	48	<b>2.35</b>	44
4	<b>2.22</b>	COOH	48	<b>2.35</b>	81
5	<b>2.24</b>	CONH <sub>2</sub>	48	<b>2.35</b>	28
	Субстрат	FG	Время, ч	Продукт	Выход, %
6	<b>2.19</b>	COOMe	20	<b>2.37</b>	57
7	<b>2.19</b>	COOMe	>72	<b>2.36</b>	70
8	<b>2.20</b>	COOEt	48	<b>2.36</b>	73
9	<b>2.21</b>	CN	48	<b>2.36</b>	40
10	<b>2.23</b>	COOH	48	<b>2.36</b>	76
11	<b>2.25</b>	CONH <sub>2</sub>	60	Нет реакции	—

Аналогично перегруппировке гидроксиэфира **2.31** в данном случае не наблюдается образования смеси диастереомеров. Миграция алкильного заместителя по ретропинаколиновому пути в данной системе возможна благодаря нуклеофильному содействию этоксикарбонильной группы в ходе образования первого лактонного цикла. Вероятно, присутствие второй функциональной группы в боковой цепи также способствует стабилизации переходного состояния алкильной миграции. Замыкание второго лактонного цикла при этом осуществляется с участием атома кислорода бывшей

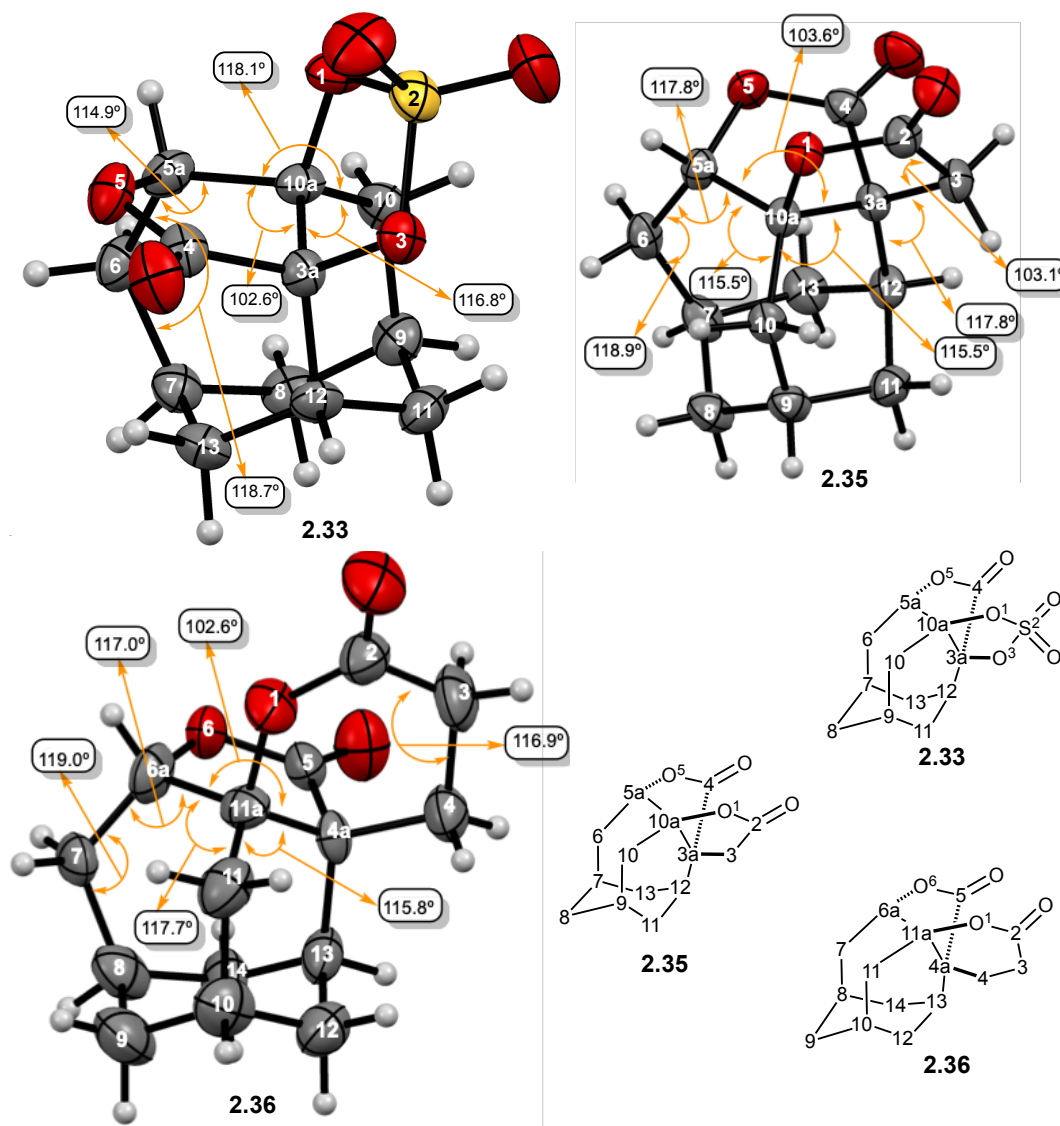
кетогруппы. Добавление 5-кратного избытка ацетонитрила не повлияло на выходы конечных продуктов перегруппировки эфиров **2.16** и **2.20** и не привело к образованию продуктов реакции Риттера. На основании этих фактов предполагается, что миграция алкильного заместителя и образование лактонного цикла **FC** происходят как согласованный процесс. Потеря алкильных групп, связанных с атомом кислорода бывших сложноэфирных фрагментов из интермедиатов **FC** или **FD**, может происходить в результате действия  $H_2SO_4$  или  $SO_3$  с отщеплением алкилсерной или алкилпироксерной кислот [247,248]. Учитывая строение продукта **2.37**, возможно предположить, что механизм отщепления алкильного фрагмента от атома кислорода имеет характер расщепления сложных эфиров  $A_{Ac}1$  типа [249]. Этим объясняется увеличение энергетического барьера отщепления метильной группы по сравнению с этильной из полупродукта **2.37**.



Несмотря на ожидаемое образование продуктов внутримолекулярной реакции Риттера с участием цианогрупп субстратов **2.17** и **2.21**, этого не происходило. Возможный путь формирования лактонного цикла в реакции **2.17** и **2.21** может включать промежуточное образование циклического карбоксимидата **FG**, который подвергается гидролизу в процессе разложения реакционной массы.



Гексациклический каркас продуктов перегруппировки **2.33**, **2.35**, **2.36** делает их молекулы достаточно напряженными с точки зрения отклонения значений углов и длин связей от оптимальных для насыщенных структур. На *рисунке 3* показаны молекулярные структуры соединений **2.33**, **2.35-2.36** с указанием значений валентных углов, имеющих наибольшие отклонения от нормальных значений.

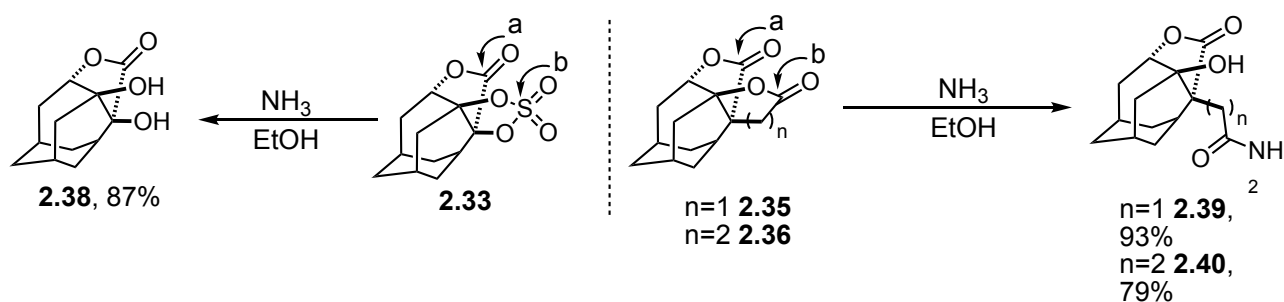


*Рисунок 3.* ORTEP-молекулярные структуры соединений **2.33**, **2.35**, **2.36** в соответствии с данными рентгеновской дифракции на монокристаллах. Атомы изображены как эллипсоиды термических колебаний атомов с вероятностью 35%.

Как правило, наибольшее искажение молекулярной геометрии наблюдалось при тех атомах, при непосредственном участии которых происходила перегруппировка. Наибольшие значения валентных углов принадлежат метиленовым звеньям нового двухуглеродного мостика гомоадамантанового каркаса под номерами *b* соединений **2.35**, **2.33**; и *7* соединения **2.36** и достигают значений в диапазоне 118.7-119.0°. В сравнении с соединениями **2.33** и **2.36** наиболее значительное искажение геометрии остальной части каркаса наблюдалось в случае соединения **2.35**, содержащего два конденсированных 5-членных лактонных цикла, в состав которых входит два четвертичных атома углерода *10a* и *3a*, включенных в каркас гомоадамантана.

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах **2.33**, **2.35**, **2.36** протон при атоме углерода, связанном с кислородом (*5a* для соединений **2.33**, **2.35** и *6a* для соединения **2.36**), проявляется в виде дублета или псевдодублета при 4.7-5.3 м.д. По всей видимости, высокое напряжение в структурах соединений **2.33**, **2.35**, **2.36** приводит к подавлению спин-спинового взаимодействия между данным атомом водорода и одним из двух протонов соседнего метиленового звена, что обусловлено близким к 90° значением двугранного угла между рассматриваемыми связями. Это обосновывает отсутствие должного расщепления сигнала соответствующего протона в <sup>1</sup>H ЯМР спектре.

Поскольку полученные лактоны могут служить потенциальными синтетическими предшественниками аналогов ГАМК, нами была предпринята попытка расщепления соединений **2.33**, **2.35**, **2.36** под действием аммиака. В ходе реакции претерпевает расщепление только тот циклический фрагмент, электрофильный центр которого удален от гомоадамантанового каркаса хотя бы на две связи. Данное наблюдение связано со значительными стерическими препятствиями нуклеофильной атаке на карбонильный атом углерода, связанный с четвертичным атомом углерода. В связи с этим направление **a** оказывается подавленным и выходы продуктов расщепления по направлению **b** (**2.38-2.40**) достигают высоких значений.

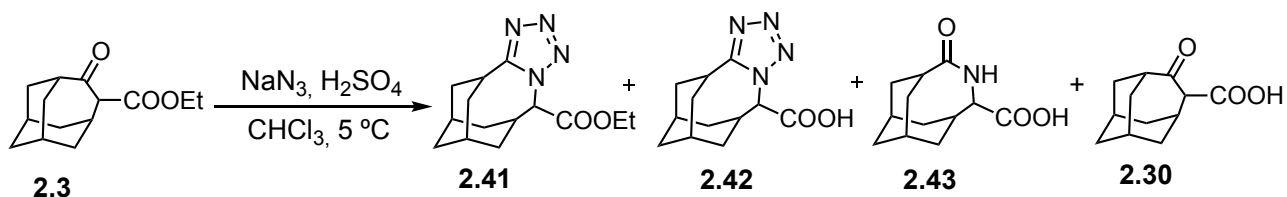


Найденная химическая трансформация относится к перегруппировкам типа Вагнера-Меервейна и является частным случаем ретропинаколиновой перегруппировки кетонов в производные гликолей. И следует отметить, что в сравнении с прямым процессом данный вид реакций гораздо менее распространен, что связано с более высокой стабильностью  $\alpha$ -гидроксикарбениевого иона по сравнению с алкильными карбокатионами [250]. Движущей силой процесса, вероятно, послужила возможность стабилизации переходного состояния перегруппировки посредством нуклеофильного содействия соседних функциональных групп, способных образовывать новые 5- и 6-членные циклы в переходном состоянии перегруппировки с последующей одно- или двукратной лактонизацией.

### 2.3.2 Превращения $\beta$ -дикарбонильных соединений адамантанового и гомоадамантанового ряда в условиях реакции Шмидта [179,251]

Перегруппировка Шмидта циклических кетонов является классическим методом получения лактамов [252]. Карбоновые кислоты также способны к перегруппировке в амины в условиях реакции Шмидта, однако являются гораздо менее активными, чем кетоны в данных условиях [253]. При проведении перегруппировки Шмидта циклических кетонов довольно часто имеет место образование побочных 1,5-дизамещенных тетразолов за счет присоединения второго эквивалента азотистоводородной кислоты к иминиевому интермедиату. При этом какой-либо явной зависимости, связывающей преимущественное образование лактама или тетразола со строением исходного кетона в реакции Шмидта, в ранних работах не было установлено [254].

Реакция исходного **2.3** с азидом натрия в среде 96%-й  $H_2SO_4$  при  $5\text{ }^\circ\text{C}$  дает ряд продуктов **2.30**, **2.41-2.43**, среди которых доля лактама **2.43** оказалась значительно меньше, чем производных тетразола **2.41** и **2.42**.



Экв.  $\text{NaN}_3$

3	58	22	9	-
2	52	10	9	14
1	43	12	11	27

Уменьшение количества  $\text{NaN}_3$  не приводит к принципиальному изменению соотношения лактама **2.43** и тетразолов **2.41-2.42**. При недостатке  $\text{NaN}_3$  в реакции преимущественно образуется 5-оксогомоадамантан-4-карбоновая кислота (**2.30**). Увеличение температуры до  $30\text{ }^\circ\text{C}$  способствует возрастанию доли тетразола **2.42** со свободной карбоксильной группой. Структура тетразола **2.41** была подтверждена методом РСА (№ записи CCDC 1552406, *Рисунок 4*) наряду с данными ИК спектров и гетероатомных корреляционных экспериментов HETCOR и HMBC. Строение соединения **2.43** подтверждается наличием сигналов в области слабого поля, соответствующих протонам при атоме углерода, связанном с атомом азота при 3.93 м.д. в виде дублета дублетов с КССВ 3.4 и 5.5 Гц, и при атоме азота в виде уширенного синглета при 6.67 м.д. В  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре в области слабого поля присутствует лишь один сигнал атома углерода, связанного с атомом азота при 62 м.д. В двумерном спектре HETCOR присутствует кросс-пик, соответствующий геминальному спин-спиновому взаимодействию вышеуказанного протона и атома углерода, а в спектре HMBC наблюдается кросс-пик, отвечающий вицинальному взаимодействию протона при 3.39 м.д. с атомом углерода карбоксильной группы. Это позволяет утверждать, что структура продукта **2.43** является результатом миграции того же атома углерода исходного **2.3**, что и в случае образования тетразола **2.41**.



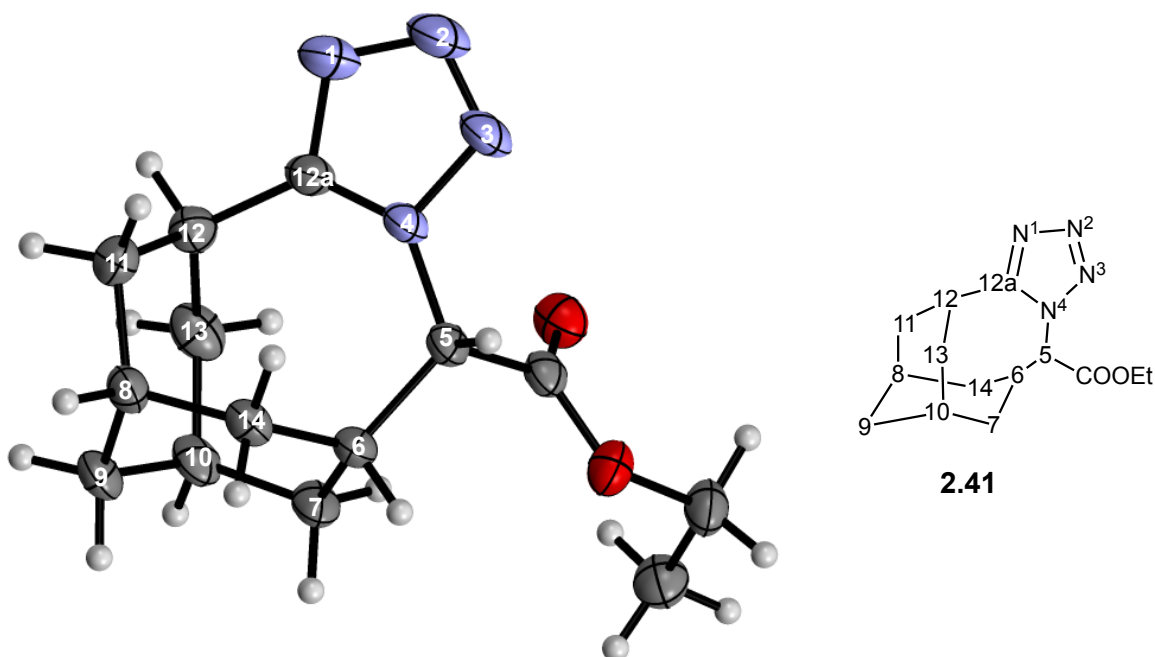
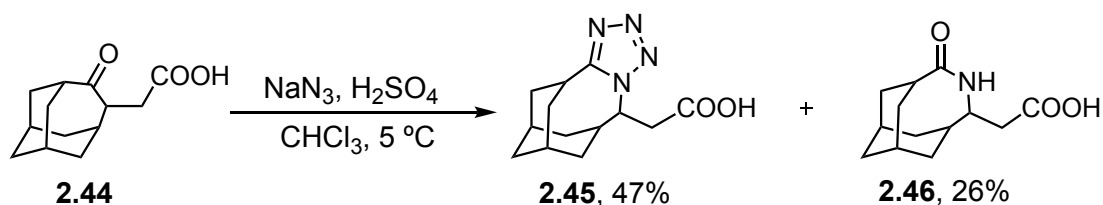
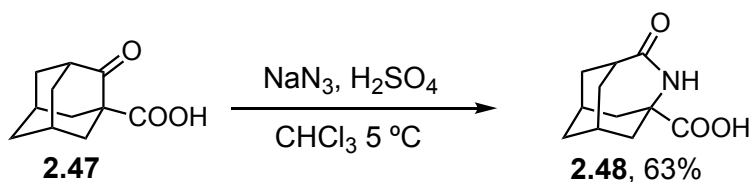


Рисунок 4. ORTEP-молекулярная структура тетразола **2.41** в соответствии с данными рентгеновской дифракции на монокристаллах. Атомы изображены как эллипсоиды термических колебаний атомов с вероятностью 35%.

Гомоадамант-4-ил-уксусная кислота (**2.44**), полученная гидролизом моноэфира **2.22**, в условиях реакции Шмидта с 3-я эквивалентами  $\text{NaN}_3$  также дает смесь тетразола **2.45** и лактама **2.46**. Соотношение выходов тетразола и лактама, полученное в данном случае, незначительно отличалось от полученного в реакции **2.3**. Карбоксильная группа исходных соединений оставалась незатронутой. Строение продукта **2.45** подтверждается наличием в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре сигналов протона метинового звена, связанного с атомом азота (амидной/тетразольной группы) и карбоксиметильной группой при 4.91 м.д. в виде псевдоквартета с КССВ 6.4 Гц, и взаимодействующих с ним протонов метиленовой группы в виде двух дублетов дублетов при 2.81 и 2.95 м.д. со среднеарифметической малой КССВ 6.4 Гц. Аналогичные сигналы в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР лактама **2.46** были найдены при 2.31 и 2.55 м.д. В данном случае это позволяет однозначно судить о направлении миграции в ходе перегруппировки.



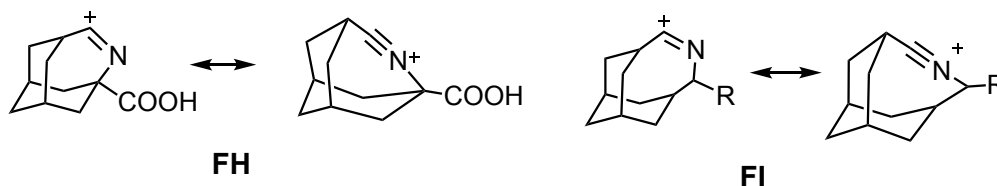
Контрольный эксперимент с использованием  $\beta$ -кетокислоты адамантанового строения **2.47** в качестве исходного соединения в аналогичных условиях перегруппировки Шмидта показал, что ее реакции с 3-мя и 5-ю эквивалентами  $\text{NaN}_3$  в среде 96%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  приводит к селективному образованию лактама **2.48**, в то время как образования продуктов тетразольного ряда зафиксировано не было.



Структура продукта **2.48** была предложена, исходя из данных спектров ЯМР. Так в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР присутствовало только два сигнала в области слабого поля при 6.80 м.д. и 10.11 м.д. в виде уширенных синглетов, что соответствует протонам при атоме азота и кислотному протону карбоксильной группы. В спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР наблюдался только один сигнал четвертичного атома углерода при 57 м.д. без учета карбонильного атома карбоксильной группы. В спектре НМВС присутствует кросс-пик, отвечающий спин-спиновому взаимодействию протона при атоме азота с карбонильным атомом углерода лактама, и не наблюдается такового для атома углерода карбоксильной группы. Также для амидного карбонильного атома углерода наблюдается взаимодействие с соседним узловым протоном каркаса. В совокупности это позволяет утверждать, что происходит миграция четвертичного атома углерода, связанного с карбоксильной группой.

Таким образом, было показано, что в структурах **2.3**, **2.44** и **2.47** в условиях перегруппировки Шмидта наблюдаются схожие закономерности миграции заместителей. В связи с тем, что в структуре промежуточного иминиевого катиона присутствует  $\text{sp}$ -гибридизованный атом углерода, предположительная

реакционная способность катиона **FI** аза-*бис*-гомоадамантанового строения будет меньшей, чем аза-гомоадамантанового **FH** в связи с меньшей энергией углового напряжения. Этим определяется низкая избирательность **FH** в отношении взаимодействия с нуклеофильными частицами, присутствующими в смеси, в то время как относительно устойчивый **FI** взаимодействует с азотистоводородной кислотой более селективно, что увеличивает долю продукта тетразольного строения.



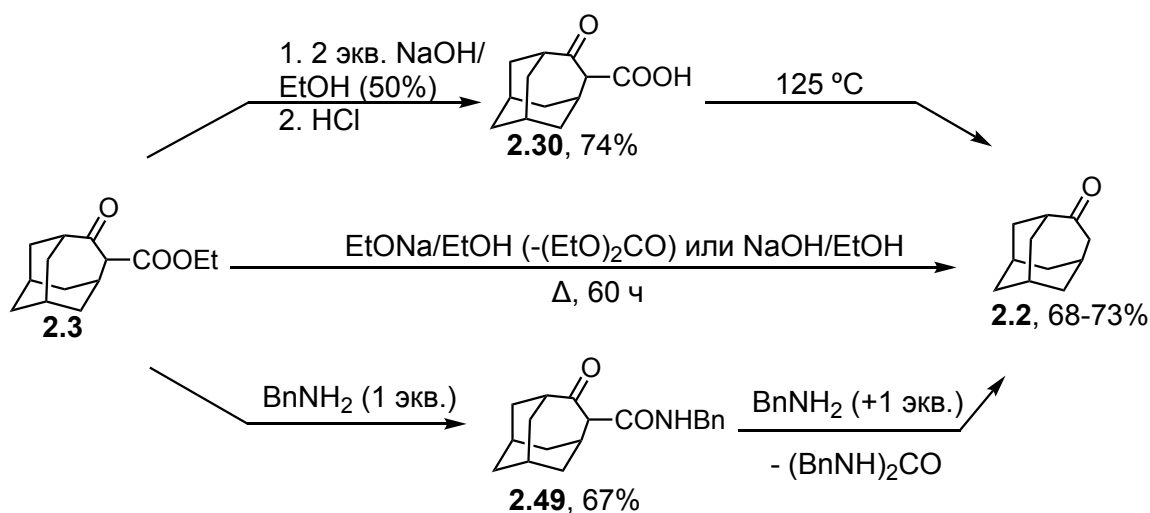
## 2.4 $\beta$ -Кетоэфиры гомоадамантанового ряда в реакциях с нуклеофильными агентами

Функциональные производные бицикло[3.3.1]нонана представляют интерес как соединения, обладающие потенциально полезными биологическими свойствами, такими как противовирусная [255] и противораковая [256] активность. Некоторые из них являются продуктами природного происхождения [257,258]. В связи с этим с целью раскрытия синтетического потенциала исследуемого кетоэфира **2.3** как исходного соединения для получения 3,7-дизамещенных бицикло[3.3.1]нонанов были предприняты попытки расщепления кетоэфирного фрагмента каркаса исходного **2.3** и его  $\alpha$ -замещенных производных под действием различных нуклеофильных реагентов [171-173,175,259-261].

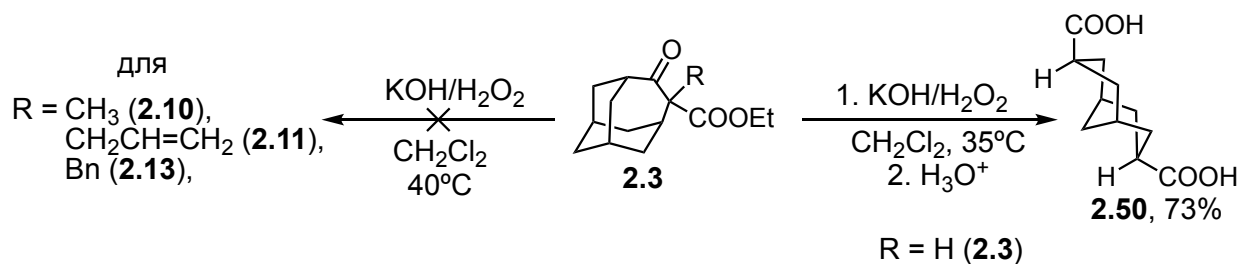
### 2.4.1 Расщепление этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его производных под действием нуклеофильных реагентов [262]

В стандартных условиях кислотного расщепления производных ацетоуксусного эфира [263,264] соотношение продуктов деацилирования и отщепления сложноэфирной группы находится в зависимости от природы

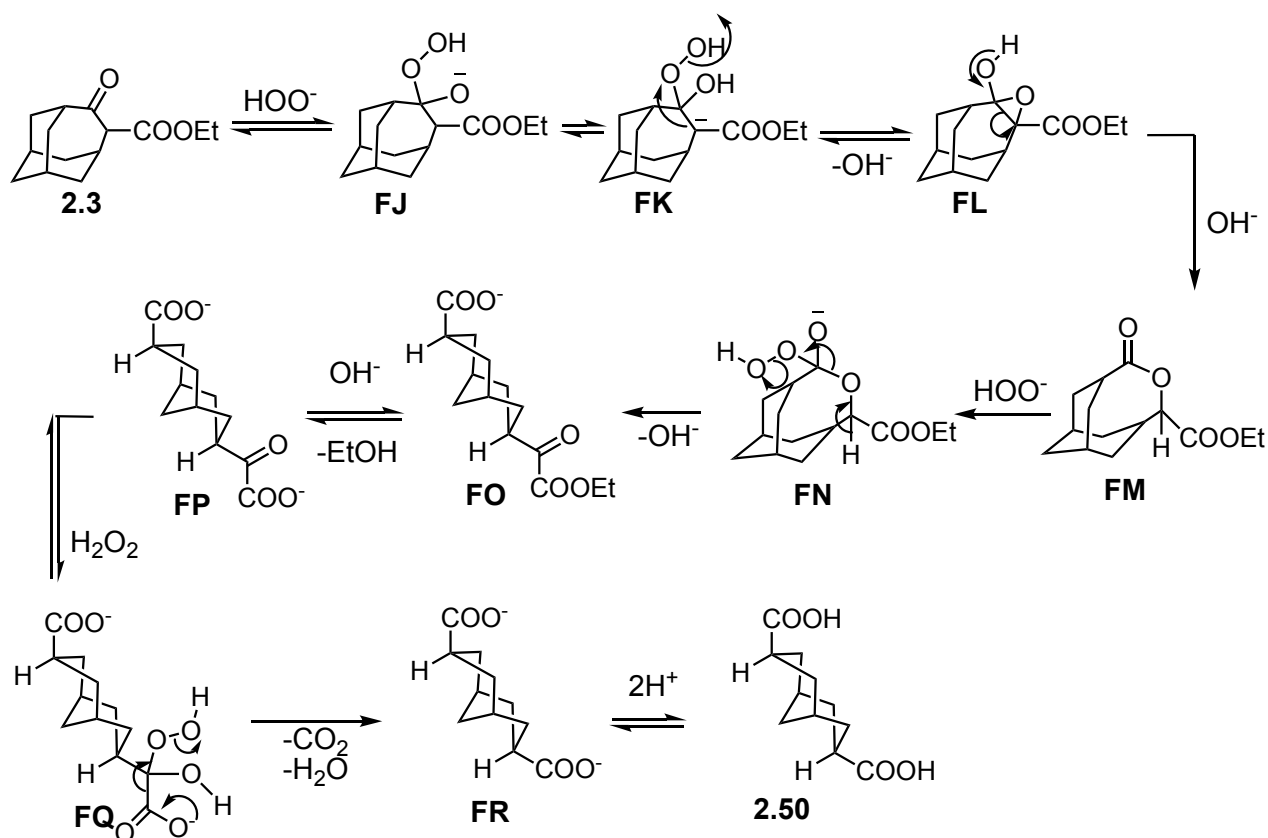
заместителей при  $\alpha$ -углеродном атоме ацетоацетатов. С увеличением разветвленности заместителя преобладающим направлением расщепления становится деацилирование [265]. Однако исследуемый кетозфир **2.3** в аналогичных условиях претерпевает лишь гидролиз этоксикарбонильной группы с образованием кетокислоты **2.30**. Однако нагревание **2.3** с 40%-м раствором NaOH в этаноле дает продукт кетонного расщепления **2.2**. Расщепление **2.3** в условиях ретро-реакции Кляйзена с этилатом натрия при длительном кипячении в абс. этаноле [172,173] также приводит к образованию соответствующего кетона **2.2**. Аналогично реакция **2.3** с более чем двумя эквивалентами бензиламина происходит исключительно в направлении отщепления сложноэфирной группы с образованием **2.2** и *N,N'*-дибензилмочевины, которая была выделена с количественным выходом.



Расщепление цикла незамещенного **2.3** в щелочных условиях удалось осуществить в присутствии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, однако окислительный характер среды не позволяет избежать последующего окисления-декарбоксилирования, приводящего к *эндо,эндо*-бицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновой кислоте (**2.50**). Похожий процесс расщепления  $\beta$ -дикарбонильных соединений наблюдался авторами [266] при использовании триэтиламина в качестве основания. При этом расщепления цикла соединений **2.10**, **2.11**, **2.13** в аналогичных условиях реакции не происходило.

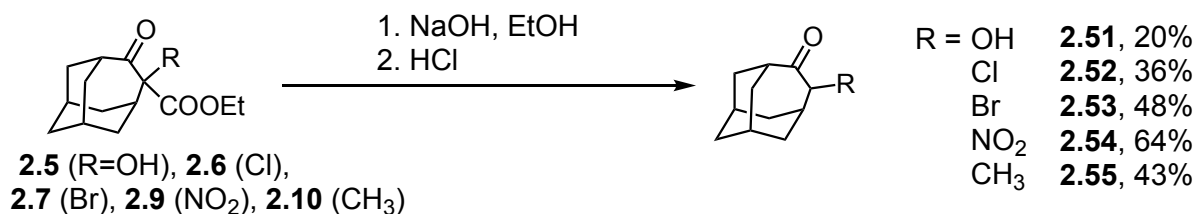


Предположительный механизм образования дикарбоновой кислоты **2.50** включает стадию замыкания гидроксиоксиранового цикла **FL** с последующим его раскрытием, катализируемым основанием [267]. Дальнейшее окислительное расщепление **FM** [268] дает этиловый эфир  $\alpha$ -кетокислоты **FO**, который в результате гидролиза и окислительного декарбоксилирования [269] приводит к дианиону **FR**.

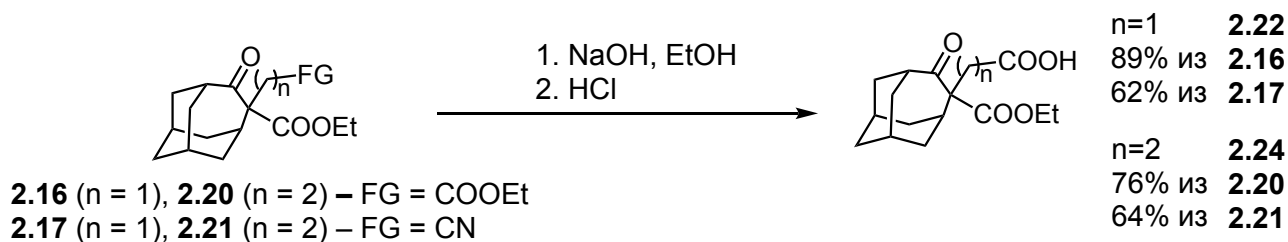


При взаимодействии гидрокси- (**2.5**), галоген- (**2.6**, **2.7**), нитро- (**2.9**), метил- (**10**) замещенных  $\beta$ -кетозэфиров с насыщенным раствором NaOH в этаноле при комнатной температуре (>300 ч) или нагревании (>100 ч) реакция происходит с образованием классических продуктов кетонного расщепления **2.51-2.55**. Отмечено, что нагревание гидроксиэфира **2.5** в щелочной среде при температуре кипения этанола приводило к сложной смеси продуктов и только

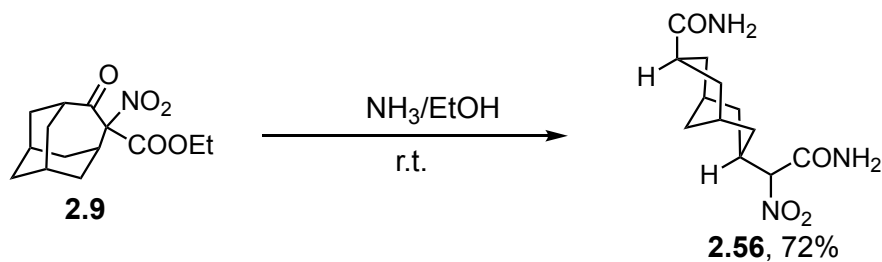
проведением гидролиза при комнатной температуре удалось достичь 20%-го выхода ацилоина **2.51**.



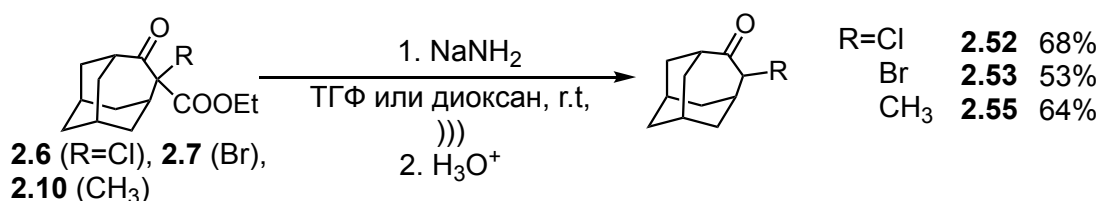
Производные оксогомоадамантилуксусной кислоты **2.16-2.17** и аддукты Михаэля **2.20-2.21** при действии EtONa в абсолютном этаноле оказались стабильны. В ходе их длительного нагревания с насыщенным раствором NaOH в этаноле при кипении происходил только гидролиз одной функциональной группы, непосредственно не связанной с каркасом. Этоксикарбонильная группа при четвертичном атоме углерода не претерпевала изменений. Данный факт можно объяснить стерическими препятствиями нуклеофильной атаке на карбонильный атом углерода этоксикарбонильной группы, связанной с четвертичным атомом углерода каркаса.



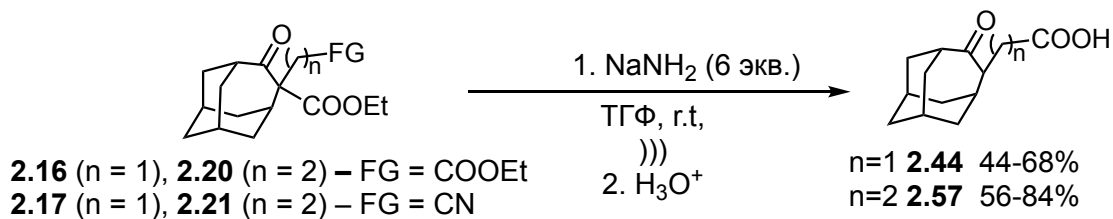
В качестве альтернативного нуклеофильного агента для расщепления производных β-кетоефира **2.3** был использован аммиак. Среди соединений **2.3**, **2.5-2.7**, **2.8-2.21** только α-нитроэфир **2.9** вступал в реакцию с аммиаком с образованием продукта расщепления *эндо,эндо*-бицикло[3.3.1]нонанового строения **2.56** с хорошим выходом. Строение продукта **2.56** подтверждается наличием в спектре <sup>1</sup>H ЯМР сигнала протона метинового звена, связанного с нитрогруппой, в виде дублета при 4.9 м.д. с КССВ 10.3 Гц. В спектре <sup>13</sup>C ЯМР атом углерода данного метинового звена проявляется при 95 м.д., а карбонильный атом углерода нитроацетамидного фрагмента резонирует при 178 м.д., второй карбонильный атом дает сигнал при 164 м.д.



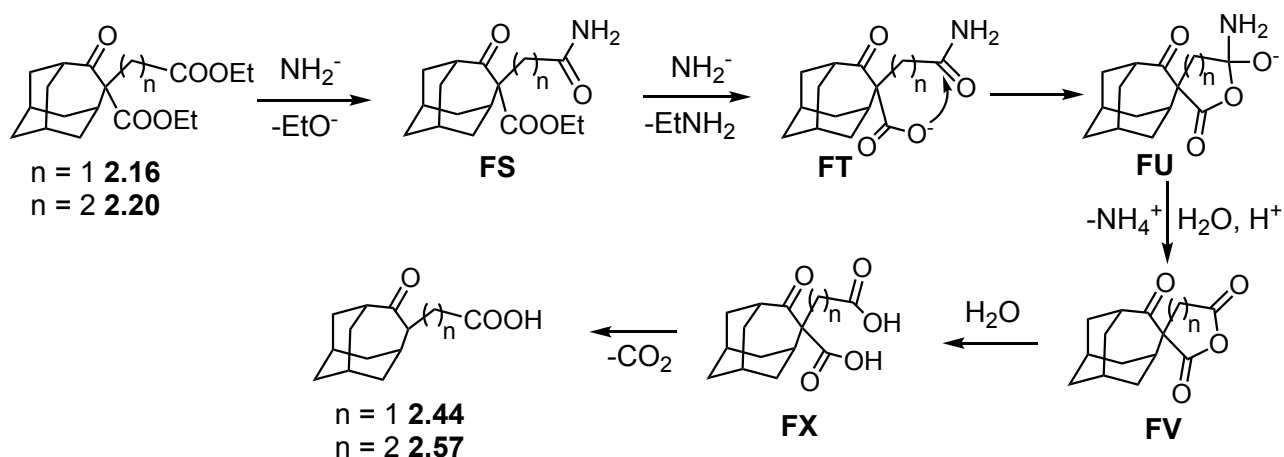
Реакция расщепления  $\alpha$ -C-C связи кетонов под действием избытка амида натрия в апротонных растворителях более известна как расщепление по Холлеру-Бауэру [270-273]. При этом в данных условиях циклические кетоны, не содержащие электроноакцепторных групп в  $\alpha$ -положении, с легкостью раскрываются с образованием соответствующих линейных амидов. Однако кипячение галоген- (**2.6**, **2.7**) и метил- (**2.10**) замещенных субстратов с амидом натрия в ТГФ или диоксане приводит лишь к отщеплению этоксикарбонильной группы с образованием соответствующих  $\alpha$ -замещенных кетонов **2.52**, **2.53** и **2.55** с хорошими выходами.



Нитроэфир **2.9** в условиях реакции давал многокомпонентную смесь продуктов. В реакции диэфиров **2.16**, **2.20** и цианоэфиров **2.17**, **2.21** с амидом натрия после подкисления были получены соответствующие  $\gamma$ - и  $\delta$ -кетокислоты гомоадамантанового ряда **2.44**, **2.57**. При проведении реакции в ТГФ при 25 °С и в условиях сонохимической активации выходы **2.44** и **2.57** оказались выше, чем в других растворителях или при нагревании. Дополнительно повысить выход продуктов удалось повышением избытка амида натрия вплоть до 6-кратного.



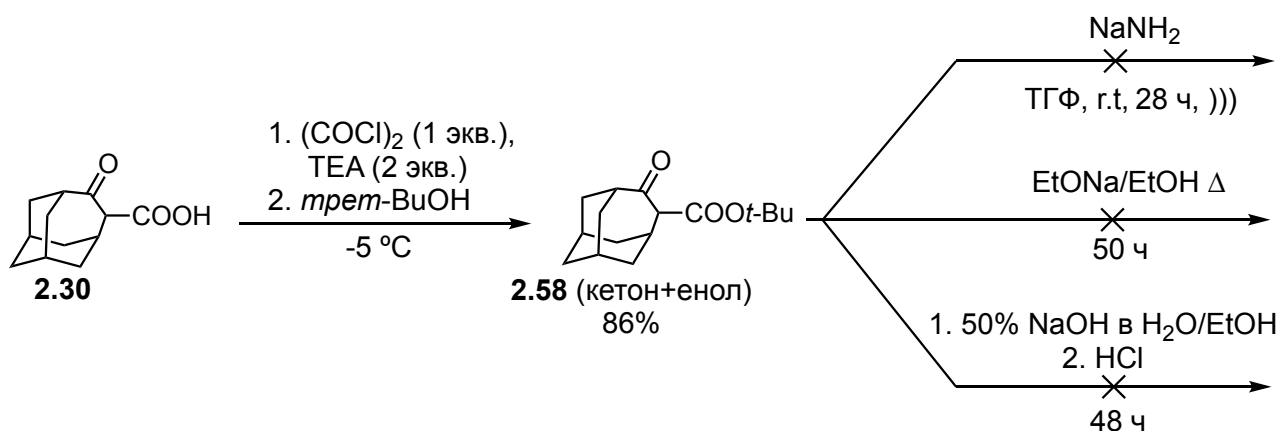
Объяснить наблюдаемое направление расщепления можно на примере взаимодействия диэфиров **2.16**, **2.20** с амидом натрия. Удаленная от каркаса функциональная группа не имеет существенных препятствий для образования амида **FS** при взаимодействии с амидом натрия [274-275]. В свою очередь этоксикарбонильная группа, связанная с четвертичным атомом углерода, имеет значительные стерические препятствия образованию тетраздрического аддукта с амид-анионом. Альтернативный вариант расщепления сложных эфиров возможен по механизму  $S_N2$  [276-280]. Образующийся при этом карбоксилат **FT** способен к внутримолекулярному взаимодействию с амидной группой с получением спироциклического ангидрида **FU**. Известно, что такое взаимодействие ускоряет гидролиз амидов в нейтральной и слабокислой среде более чем на 30 порядков [281,282]. На основании вышеуказанных данных можно предположить, что на первой стадии происходит образование амида **FS** из сложноэфирной группы, удаленной от каркаса, затем менее стерически доступная сложноэфирная группа подвергается деалкилированию по механизму  $S_N2$  с образованием этиламина и интермедиата **FT**. На следующем этапе происходит замыкание цикла **FU** и его расщепление в кислой среде при выделении с последующим декарбоксилированием промежуточной дикарбоновой кислоты **FX**.



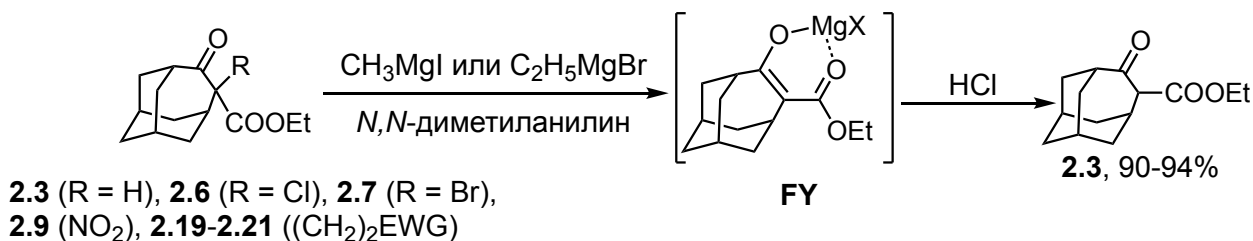
В целях экранирования сложноэфирной группы и подавления процесса  $S_N2$  деалкилирования была предпринята попытка нуклеофильного расщепления *tert*-бутилового эфира **2.58**, полученного на основе кетокислоты **2.30**. Однако



в условиях, которые были использованы ранее для расщепления **2.3** и его  $\alpha$ -замещенных производных, **2.58** оказался стабилен и был почти нацело выделен из реакций во всех случаях.



Исследование реакций **2.3** и его  $\alpha$ -замещенных производных с литий- и магниорганическими соединениями показало, что присоединения по карбонильным группам исходных кетоэфиров не происходит ни в одном случае, даже при температуре кипения *N,N*-диметиланилина. Однако некоторые из  $\alpha$ -замещенных производных, такие как хлор- (**2.6**), бром- (**2.7**), нитро- (**2.9**), а также аддукты Михаэля (**2.19-2.21**) вступали во взаимодействие с реактивами Гриньяра. Продуктом реакции во всех перечисленных случаях был исходный **2.3**, что связано со способностью реактивов Гриньяра выступать в качестве восстановителя [283-285] и основания. Предположительно, движущей силой в наблюдаемых процессах является образование магниевого енолята **FY**.



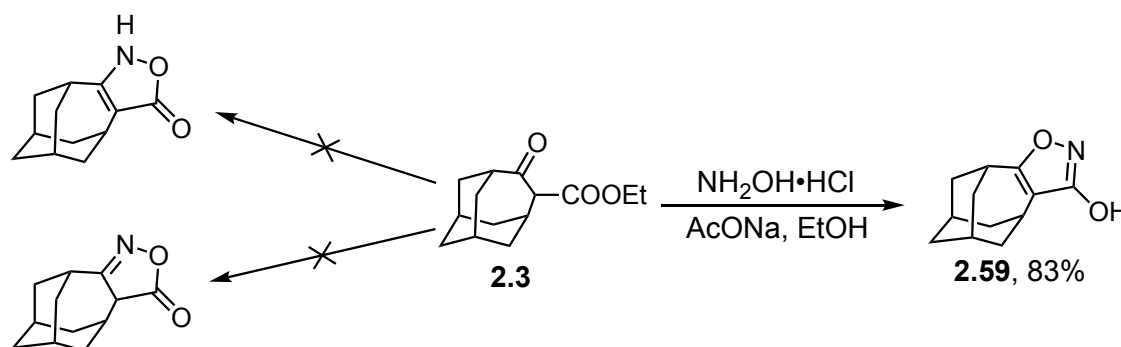
Исследование превращений ранее полученных  $\beta$ -кетоэфиров гомоадаммантанового ряда показало, что нуклеофильного расщепления гомоадаммантанового каркаса (ретро-реакции Кляйзена) в подавляющем большинстве случаев не происходит в рамках условий, выбранных для проведения эксперимента. Вместо деацилирования наблюдались процессы, в

которых более активным электрофильным центром выступила сложноэфирная функция вместо кетонной. Это дает основания полагать, что в исследуемой системе имеет место относительное снижение реакционной способности кетонной группы в условиях реакций расщепления  $\beta$ -дикарбонильных соединений под действием нуклеофильных агентов. Тем не менее на единственном примере было показано, что расщепление каркаса гомоадамантан-5-она в нуклеофильных условиях осуществимо, однако требует присутствия в  $\alpha$ -положении функциональной группы, способной к стабилизации карбанионного интермедиата. В нашем случае это происходит за счет возможности образования аци-формы вторичного нитросоединения, образующейся в результате нуклеофильного раскрытия нитроэфира **2.9**.

#### **2.4.2 Синтез гетероциклических соединений гомоадамантанового ряда [179, 286, 287]**

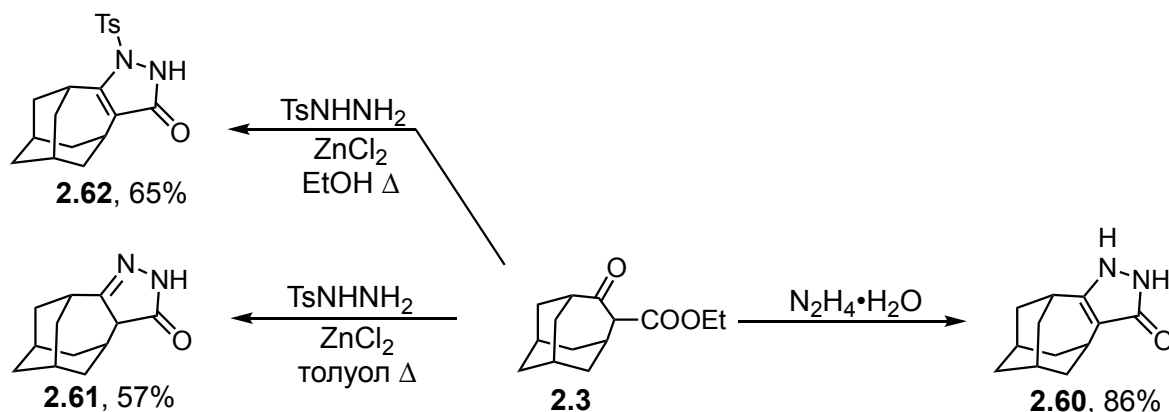
Различные типы гетероциклических соединений, получение которых возможно с использованием  $\beta$ -дикарбонильных билдинг-блоков, представляют интерес с точки зрения медицинской химии, так как большое число их представителей проявляют разнообразные виды биологической активности. К таким гетероциклам относятся пиразолонны [288] и пиразолиноны [289], пиразолы [290] с противомикробной и антиоксидантной активностью; изаксозолонны [291], среди которых имеется большое число актуальных на сегодняшний день лекарственных препаратов; дигидропиридины [292-295], производные фурана [296], применяемые для модуляции активности кальциевого канала в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Это открывает широкие возможности для моделирования фармакологических свойств органических молекул и диктует необходимость синтеза гетероциклических соединений, конденсированных с гомоадамантаном, как потенциальных кандидатов в лекарственные препараты.

Реакцией **2.3** с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии сухого ацетата натрия был получен гидроксиизоксазол **2.59**, структура которого подтверждена присутствием уширенного синглета при 12 м.д. в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре, соответствующего протону при гидроксильной группе, имеющему повышенную кислотность. Атомы углерода двойной  $\text{C}=\text{C}$  связи, имеющей пуш-пульный характер, в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре дают сигналы при 103 и 170 м.д., а «иминный» атом углерода проявляется при 169 м.д., что в совокупности характерно для гидроксиизоксазолов данного строения [297,298].

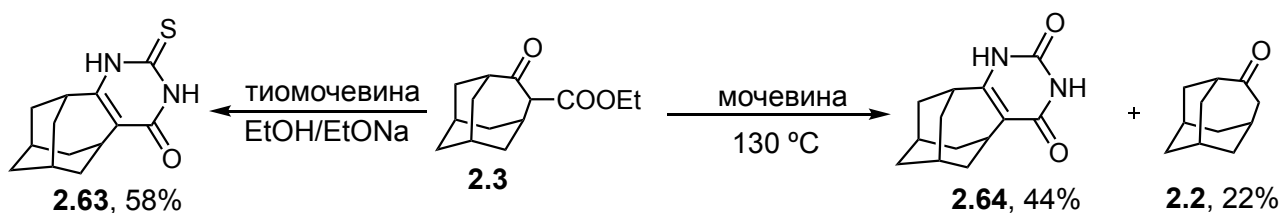


Взаимодействием **2.3** с гидразингидратом был получен дигидропиразолон **2.60**, двойная связь которого также имеет иминный характер вместо ожидаемого енаминного, что подтверждается наличием в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре сигналов при 108 и 151 м.д. и карбонильного атома углерода при 157 м.д. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре также присутствовали сигналы протонов при атомах азота в виде уширенного синглета при 10 м.д. В ИК спектре наблюдалась интенсивная полоса поглощения амидной карбонильной группы при  $1608\text{ см}^{-1}$ . Проведение реакции с тозилгидразидом в среде неполярного растворителя привело к пиразолону **2.61**, в структуре которого отсутствовала тозильная группа и двойная связь между атомами углерода, находящимися в составе гомоадамантанового каркаса. Строение продукта **2.61** подтверждается наличием в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре уширенного синглета при 7.67 м.д., соответствующего протону при атоме азота и дублету при 3.16 м.д. с КССВ 6.4 Гц протона при  $\alpha$ -атоме углерода по отношению к карбонильной и иминной группе, а также сигналами иминного и карбонильного типа в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР при 171 и 178 м.д. Реакция **2.3** с тозилгидразидом в аналогичных условиях в среде этанола дает *N*-тозилпиразолон **2.62**. Нахождение тозильной

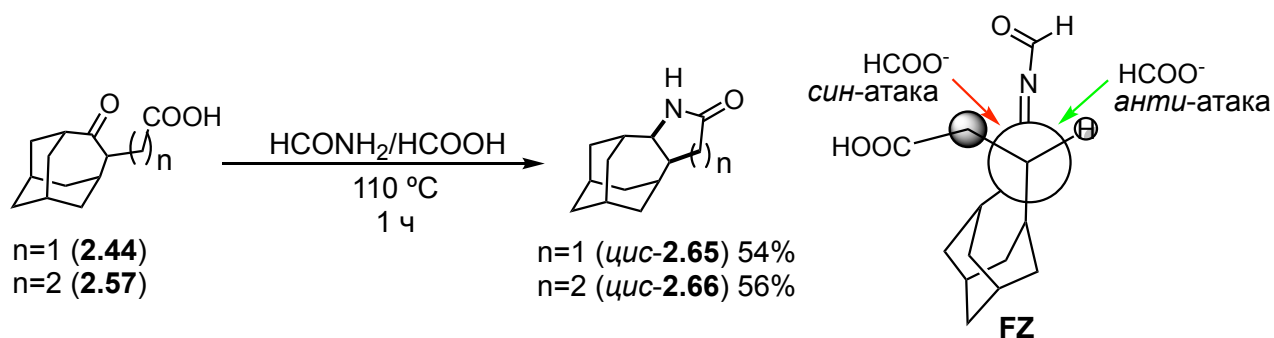
группы при «енаминном» атоме азота подтверждается химическим сдвигом сигнала карбонильного атома углерода при 156 м.д., а также наличием в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналов при 110 и 152 м.д., соответствующих атомам углерода двойной связи пуш-пульного типа, а в спектре  $^1\text{H}$  ЯМР протон при атоме азота проявляется в виде уширенного синглета при 13 м.д.



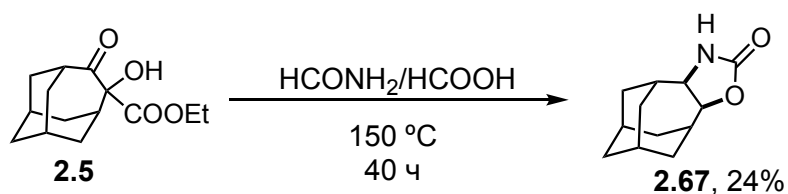
Нагревание исходного **2.3** с тиомочевинной в этаноле в присутствии этилата натрия дает пиримидин-2-тион **2.63**, конденсированный с гомоадамантановым каркасом. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР пиримидин-2-тиона **2.63** протоны при атомах азота проявляются в виде уширенных синглетов при 11.9 и 12.2 м.д. Атомы углерода двойной связи пуш-пульного типа проявляются в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в виде сигналов при 121 и 159 м.д. Тиокарбонильный и карбонильный атомы углерода дают сигналы при 161 и 174 м.д. В то же время проведение реакции с мочевиной в тех же условиях не увенчалось успехом. Получить соответствующий пиримидин-2-он **2.64** удалось нагреванием **2.3** с мочевиной в отсутствие основания и растворителя. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектре пиримидин-2,4-диона **2.64** протоны при атомах азота проявляются в виде уширенного синглета при 11.5 м.д., а карбонильные атомы углерода в  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектре дают сигналы при 163 и 172 м.д. Атомы углерода двойной связи в гомоадамантановом каркасе проявляются при 117 и 148 м.д.



Методом восстановительного аминирования в условиях реакции Лейкарта-Валлаха исходя из 5-оксогомоадамантил-4-уксусной (**2.44**) и -4-пропионовой (**2.57**) кислот были получены гомоадамантан-конденсированные пирролидин-2-он **2.65** и пиперидин-2-он **2.66** соответственно со средними выходами в виде индивидуальных диастереомеров. В спектре  $^1\text{H}$  ЯМР соединений **2.65** и **2.66** сигнал протона метинового звена, связанного с атомом азота, проявляется в виде дублета дублетов при 3.54-3.73 м.д. с КССВ 3.4-4.1 и 9.6-10.7 Гц, что отвечает взаимодействию с соседним узловым протоном и протоном метинового звена лактама. Диэфиры **2.16** и **2.20** в аналогичных условиях реакции при 150 °С давали лишь следовые количества гетероциклических продуктов **2.65**, **2.66** и были практически нацело выделены из реакции.

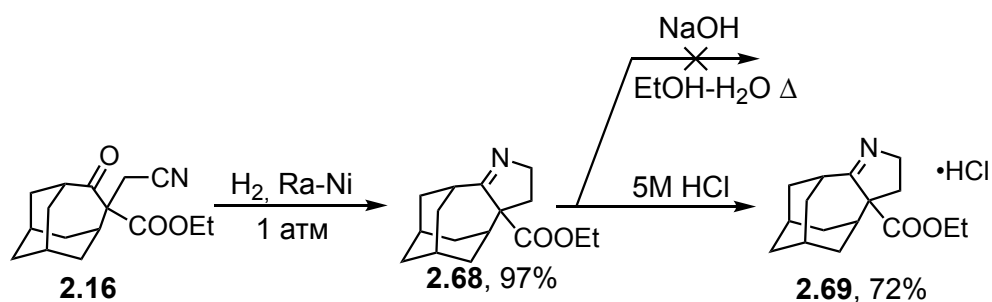


В свою очередь взаимодействие **2.5** с формамидом приводит к циклическому уретану **2.67**, который также был выделен в виде единственного диастереомера с низким выходом. Строение полученного соединения подтверждается наличием в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре двух сигналов в виде дублетов дублетов при 3.91 м.д. и 4.65 м.д. с КССВ 3.4 и 9.8 Гц для сигнала протона метинового звена, связанного с атомом азота, а также 5.0 и 9.8 Гц для сигнала протона метинового звена, связанного с атомом кислорода. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  присутствует сигнал четвертичного атома углерода при 158.5 м.д., что соответствует характеристичным значениям химических сдвигов карбонильных атомов углерода для уретанов.



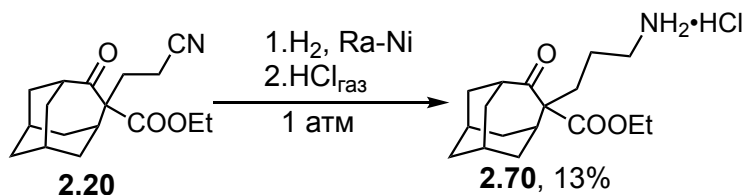
В соответствии с моделью Фелкина-Ана [299-301] нуклеофильная атака формиат-иона на иминный атом углерода интермедиата вида **FZ** будет проходить с той стороны, с которой значение угла атаки будет близко к углу Бюрги-Дуница [302-304]. Такой угол подхода реагента возможен только со стороны наименьших стерических препятствий, то есть в *анти*-направлении относительно карбоксиалкильной (этоксикарбонильной) группы. На этом основании полученным продуктам восстановительного аминирования **2.65-2.67** была приписана *цис*-конфигурация.

Гидрированием  $\gamma$ -кетонитрила **2.16** на никеле Ренея был получен 3,4-дигидро-2*H*-пиррол **2.68** с высоким выходом. Примечательно, что попытки гидролитического раскрытия циклического енамина **2.68** в кислой и щелочной среде не увенчались успехом: при длительном кипячении в 18%-й HCl происходило лишь образование гидрохлорида **2.69**, в то время как иминный, так и этоксикарбонильный фрагмент оставались незатронутыми.



Строение азометина **2.68** подтверждено появлением в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР сигнала метиленового атома углерода, связанного с атомом азота, при 57 м.д., а также сигнала при 186 м.д., соответствующего иминному атому углерода. В ИК спектре соединения **2.69** присутствует полоса поглощения C=O группы в области  $1720\text{ см}^{-1}$  и полоса поглощения C=N связи в области  $1627\text{ см}^{-1}$ .

В случае гидрирования гомоадамантилпропионитрила **2.21** на никеле Ренея происходит образование сложной смеси продуктов, из которой удалось выделить ациклический амин **2.70** в виде гидрохлорида.



Структура **2.70** подтверждена наличием сигналов аммониевых протонов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектре в области 8.05 м.д. в виде уширенного синглета и триплета кватретонов при 3.99 м.д. с КССВ 12.4 и 7.1 Гц., а также появлением в спектре  $^{13}\text{C}$  ЯМР сигнала метиленовой группы при 39 м.д. В ИК спектре присутствует полоса поглощения карбонильных групп с максимумами при 1722 и 1691  $\text{см}^{-1}$ .

Резюмируя, следует отметить, что полученные лактамы **2.65** и **2.66** являются конформационно жесткими аналогами  $\gamma$ -аминомасляной и  $\delta$ -аминовалериановой кислот, интерес к которым обусловлен их потенциальной активностью в отношении рецепторов ГАМК. Неожиданный результат, полученный в реакции **2.3** с гидроксиламином может говорить о том, что первоначальное взаимодействие более нуклеофильного атома азота гидроксиламина происходит не с кетонной, а со сложноэфирной функцией, что является аргументом в пользу предположения об аномально пониженной карбонильной активности кетонной группы в сравнении с этоксикарбонильной в случае кетоэфира **2.3**. Аналогичный вывод можно сделать исходя из строения тозилпиразолонна **2.62**, поскольку в реакции наблюдается взаимодействие реагентов как «голова к хвосту» вместо ожидаемого «голова к голове».

## 2.5 Биологическая активность синтезированных соединений [305]

Гомоадамантан как ближайший гомолог адамантана может рассматриваться в качестве его структурного аналога, отличие которого заключается в форме и размере каркаса. Гомоадамантановый фрагмент

встречается в структурах многочисленных биогенных деароматизированных полипренилированных флюороглюцинов [306-311], отдельные представители которых обладают активностью в отношении линии раковых клеток лейкемии P388 [311]. Среди производных гомоадамантина известны соединения, обладающие потенциальной противовирусной [305], антимикотической [312] и NMDA-ингибиторной активностью [123].

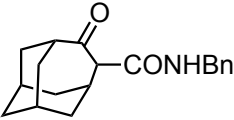
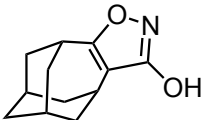
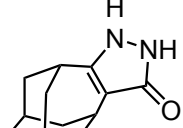
Перспективным направлением в борьбе с вирусными инфекциями является ингибирование ключевых вирусных белков. Виропорины представляют семейство относительно небольших вирусных белков, которые способны олигомеризоваться с образованием ионных каналов в биологических мембранах клеток хозяина или в структуре билипидного слоя самих вирусов и могут играть важную роль в процессе создания благоприятных условий для размножения патогена [313-316]. Одной из таких биологических мишеней является р7 ионный канал вируса гепатита С (*HCV*), который имеет похожие размеры с M2 протонным каналом мутированных штаммов вируса гриппа типа А (*Influenza A*). Для эффективного связывания с подобными биологическими мишенями кандидаты в лекарственные средства должны иметь достаточно большой объем молекул и липофильную природу [317-318]. Наряду с многочисленными производными адамантана данным набором свойств характеризуются также 4,5-ди- и 4,4,5-тризамещенные производные гомоадамантина, синтезированные в рамках экспериментальной части настоящей работы. С целью последующего исследования вирусингибирующего действия полученных соединений был проведен виртуальный скриннинг, в результате которого было отобрано 3 кандидата в потенциальные ингибиторы р7 ионного канала вируса гепатита С.

Испытания противовирусной активности выборки соединений были проведены на базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» (п. Кольцово Новосибирской области) в культурах клеток сердца теленка, инфицированных вирусом диареи крупного рогатого скота (*BVDV*). Наряду с другими пестивирусами, принадлежащими к семейству *Flaviviridae*, он используется в качестве



суррогатной модели вируса гепатита С [319-321] вследствие гомологичности многих белков. Данные по противовирусной активности и цитотоксичности для тестируемых соединений показаны в *Таблице 6*. Все они имеют низкую цитотоксичность в культуре клеток ( $CC_{50} > 150$  мкМ) и проявляют активность в отношении *BVDV*.

*Таблица 6.* Биологическая активность соединений **2.49**, **2.59** и **2.60**

Соединение	IC <sub>50</sub> , (мкМ)	CC <sub>50</sub> , (мкМ)	SI (CC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> )
 <b>2.49</b>	5.94	>487.09	>82.0
 <b>2.59</b>	39.67	>484.73	>12.2
 <b>2.60</b>	19.96	>434.22	>21.8

Таким образом, было выявлено, что среди исследованных соединений наиболее перспективным оказался бензамид **2.49**, показавший активную концентрацию в отношении ингибирования вируса диареи крупного рогатого скота (*BVDV*) как суррогатной модели вируса гепатита С немногим меньшую, чем 6 мкмоль/л. Это позволяет говорить об эффективности выбранного подхода к поиску биологически активных соединений и актуальности выбранной темы исследования.

### 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

#### 3.1 Реагенты, оборудование и методики исследования

Строение соединений подтверждено данными ИК, масс-спектров, а также одномерных и двумерных экспериментов ЯМР.

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 с помощью приставки НПВО Specac DiamondATR GS 10800-B.

Контроль за ходом реакции и проверку на индивидуальность соединений проводили с помощью ТСХ (пластинки Merck M60 F<sub>254</sub>; проявление парами йода, УФ-облучением или разбавленной серной кислотой) и ГЖХ (хроматограф Thermo Scientific Focus GC, колонка ZB-5MS 30 м×0.32 мм, газ-носитель – гелий).

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT, HMBC, HMQC, NOESY зарегистрированы с использованием спектрометра JEOL JNM-ECX400 в CDCl<sub>3</sub> и ДМСО-d<sub>6</sub>. Внутренний стандарт – сигнал остаточного растворителя [CHCl<sub>3</sub>: 7.26 м.д. (<sup>1</sup>H), CDCl<sub>3</sub>: 77.0 м.д. (<sup>13</sup>C); ДМСО-d<sub>5</sub>: 2.50 м.д. (<sup>1</sup>H), 39.5 м.д. (<sup>13</sup>C)]. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ м.д., КССВ определены в Гц.

Элементный анализ проведен на CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проведен на приборе Finnigan Trace DSQ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ; колонка ZB-5MS 30 м×0.32 мм, температура колонки: 80–320 °С (20 °С/мин), газ-носитель – гелий.

Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100.

Для колоночной хроматографии использовали силикагель, фракция 0.025–0.040 мм (Merck). Флэш-хроматографию проводили на приборе Buchi Reveleris X2 на картриджах Buchi с силикагелем фракции 0.040 мм.

Использовали коммерчески доступные реагенты, такие как глицин, адамантан-2-он, хлорацетонитрил, акрилонитрил, метил-, этилакрилаты и

прочие. Очистку растворителей и реагентов проводили в соответствии с литературными методами [322].

Рентгеноструктурный анализ соединений выполнен при температуре 295 К с использованием дифрактометра Stoe STRADI-VARI Pilatus-100K,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0.634 \text{ мм}^{-1}$ . Структуры решены прямыми методами и уточнены (все атомы водорода рассчитаны, исходя из геометрических соображений, и уточнены по модели “наездник”) полноматричным МНК в анизотропном приближении. Расчеты проводили с использованием комплекса программ SHELX-97 [323].

### 3.2 Синтез исходных соединений

**Гидрохлорид этилового эфира глицина** был получен этерификацией глицина этиловым спиртом в присутствии  $\text{SOCl}_2$  [324]. Выход количественный, бесцветные кристаллы, т. пл. 145–146 °С.

**Этилдиазоацетат** был получен нитрозированием гидрохлорида этилового эфира глицина под действием  $\text{NaNO}_2$  с использованием хлористого метилена в качестве растворителя [325]. Выход 80%, ярко-желтая вязкая жидкость.

**Гомоадамантан-4-он (2.1)** был получен взаимодействием адамантан-2-она (2.1) с diazometаном по методу [100]. Выход 72%, бесцветные кристаллы, т. пл. 269–270 °С в запаянном капилляре (лит. т. пл. 269–270 °С). Данный продукт может быть получен также по методам, представленным в параграфе 3.6.

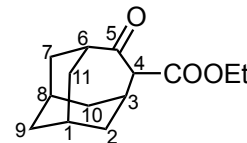
**2-Оксоадамантан-1-карбоновая кислота (2.47)** была получена из *эндо,эндо*-бицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновой кислоты (2.50) ее нагреванием в концентрированной серной кислоте [326]. Выход 84%, бесцветные кристаллы, т. пл. 165–166 °С (лит. т. пл. 166–167 °С).

### 3.3 Синтез этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата

#### Этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.3).

Метод №1.

К раствору адамантан-2-она (**2.1**, 15 г, 100 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (350 мл) в атмосфере аргона при перемешивании добавляли безводный  $\text{AlCl}_3$  (16 г, 0.120 ммоль). При этом смесь нагревается до 35 °С. После охлаждения смеси до 25 °С ее вновь нагревали до 30–35 °С на водяной бане, затем добавляли этилдиазоацетат (45.6 г, 0.400 ммоль) со скоростью 15 мл/мин, поддерживая температуру не более 40 °С. После добавления всего объема реагента смесь оставляли при перемешивании на 6 ч. К полученному раствору при охлаждении льдом по каплям добавляли ледяную воду (100 мл), затем в одну порцию 15%-ую  $\text{HCl}$  (100 мл) и перемешивали в течение 12 ч. Органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали 1,2-дихлорэтаном ( $2 \times 10$  мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $5 \times 10$  мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли с помощью роторного испарителя, отгоняли побочные продукты с т. кип. до 110 °С в вакууме водоструйного насоса, остаток перегоняли, собирая фракцию с т. кип. 115–135 °С/ $2 \times 10^{-2}$  мм. рт. ст.). Выход: 19.10 г (81%), бесцветная вязкая жидкость. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2906, 2850 (CH), 1734, 1697, 1633, 1442, 1288, 1205 [104].



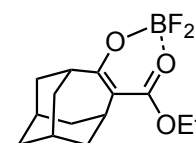
Метод №2.

К раствору гомоадамantan-4-она (**2.1**, 0.3 г, 1.8 ммоль) в ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона при перемешивании и при 25 °С добавили  $\text{NaNH}$  (60% в минеральном масле, 0.08 г, 2.1 ммоль), затем оставили при перемешивании на 5 ч, после чего в одну порцию внесли диэтилкарбонат (0.54 г, 0.55 мл, 4.6 ммоль) и оставляли при перемешивании на 40 ч. Растворитель отгоняли на роторном испарителе, к остатку осторожно добавляли воду (1 мл), затем  $\text{CHCl}_3$  (1 мл), органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 1$  мл), органические вытяжки объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель

отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3$ ). Выход: 0.23 г (53%), бесцветная вязкая жидкость.

Метод №3.

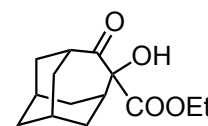
К раствору адамантан-2-она (**2.1**, 10 г, 66.7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70 мл) добавляли эфират трехфтористого бора (10.8 г, 159 ммоль) при температуре не более 0 °С, затем по каплям при интенсивном перемешивании и температуре 0 °С добавляли этилдиазоацетат (30.5 г, 28.2 мл, 268 ммоль) в течение 8 ч. Полученную смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (300 мл). Органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе, выпавший осадок **дифторборатного комплекса этил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.4)** промывали диэтиловым эфиром ( $2 \times 10$  мл). Выход: 4.54 г (24%), бесцветные кристаллы. Фильтрат отгоняли на роторном испарителе, при необходимости дополнительно фильтровали, жидкий остаток перегоняли в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 115–135 °С/ $2 \times 10^{-2}$  мм. рт. ст.). Выход: 6.45 г (41%), бесцветная вязкая жидкость.



### 3.4 Синтез 4,4-дизамещенных гомоадамантан-5-онов

**Этил-4-гидрокси-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.5).**

Метод №1.



К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.20 г, 5.1 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) порциями добавили  $\text{NaNH}$  (60% в минеральном масле, 0.22 г, 5.5 ммоль). Реакционный сосуд закрывали хлоркальциевой трубкой и оставляли при перемешивании в течение 24 ч при 25 °С. Растворитель удаляли при помощи роторного испарителя, остаток разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Органический слой промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем удаляли растворитель на роторном испарителе. Выход: 0.95 г (74%), бесцветная вязкая жидкость. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3469, 2910, 1722, 1697, 1446.  $^1\text{H}$

ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 5.92 (уш. с, 1H, OH), 4.05–4.14 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.71–2.73 (м, 1H, CH), 2.01–2.05 (м, 1H, CH), 1.83–1.96 (м, 6H, 2×CH<sub>2</sub>+2×CH), 1.73–1.79 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49–1.64 (м, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.63 (т, <sup>3</sup>J=7.0 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 213.4 (C=O), 173.2 (COOEt), 84.5 (COH) 61.3 (CH<sub>2</sub>O), 48.1 (CH), 36.6 (CH), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH), 26.1 (CH), 14.5 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> (252.31): C, 66.65; H, 7.99. Найдено: C, 66.71; H, 8.02

Метод №2.

К суспензии m-CPBA (70%, 2.58 г, 10.5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) добавили раствор этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.20 г, 5.1 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) и затем выдерживали в течение 6 ч при перемешивании и кипении. Полученную смесь промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10×10 мл), после чего водой (5×10 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>). Выход: 0.77 г (60%).

Метод №3.

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.70 г, 2.9 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) при 40 °С при перемешивании по каплям добавили 35%-ую H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.24 мл, 1.41 г, 14.5 ммоль), и оставляли смесь на ночь при 25 °С. Полученный раствор разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали с помощью NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×2 мл). Объединенные вытяжки сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель упаривали. Остаток не требует последующей очистки. Выход: 0.56 г (76%).

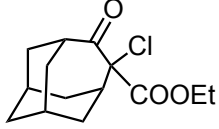
Метод №4.

К суспензии гидроперита (1.64 г, 17.5 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) медленно по каплям добавили (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (0.60 мл, 0.89 г, 4.2 ммоль), затем перемешивали в течение 1 ч, фильтровали, фильтрат концентрировали на роторном испарителе, к остатку добавляли этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (**2.3**, 0.5 г, 2.1 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, после чего смесь охлаждали, разбавляли водой (5 мл), нейтрализовали сухим NaHCO<sub>3</sub>,

экстрагировали с помощью  $\text{CHCl}_3$  (5×2 мл), вытяжки объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли. Остаток не требует последующей очистки. Выход: 0.42 г (78%).

**Этил-4-хлор-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.6).**

Метод №1.

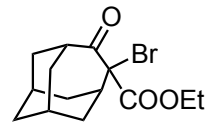
К суспензии  $\text{KMnO}_4$  (0.44 г, 2.8 ммоль) в бензоле (5 мл)  добавили этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (**2.3**, 0.65 г, 2.1 ммоль), затем при перемешивании по каплям добавили 35%-ую  $\text{HCl}$  (0.25 мл, 2.9 ммоль). Реакционный сосуд плотно закрывали, оставляли на 24 ч, жидкость над диоксидом марганца декантировали, остаток промывали бензолом (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, промывали водой (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Вязкая жидкость в остатке не требовала дополнительной очистки. Выход: 0.72 г (96%), бесцветная вязкая жидкость. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2916, 2854, 1732, 1712, 1446, 771.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4.16–4.27 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.86–2.89 (м, 1H, CH), 2.41–2.44 (м, 1H, CH) 1.76–2.04 (м, 8H,  $3\times\text{CH}_2+2\times\text{CH}$ ), 1.48–1.65 (м, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 1.16–1.21 (т,  $^3J=7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 205.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 169.3 ( $\text{C}=\text{OEt}$ ), 80.6 ( $\text{CCl}$ ), 63.3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 48.4 (CH), 39.0 (CH), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 (CH), 25.7 (CH), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_3$ : C, 62.11; H, 7.07. Найдено: C, 62.18; H, 7.09.

Метод №2.

К смеси этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.50 г, 2.1 ммоль) и бутилнитрита (0.55 г, 5.3 ммоль) порциями при интенсивном перемешивании добавляли безводный  $\text{AlCl}_3$  (0.35 г, 2.6 ммоль). Смесь оставляли при перемешивании в течение 1 ч, затем выливали на 20 г измельченного льда с 35%-й  $\text{HCl}$  (5 мл), экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5×3 мл), вытяжки объединяли, промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2×10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{CCl}_4$ ). Выход: 0.44 г (76%).

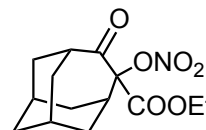
**Этил-4-бром-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.7).**

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 0.50 г, 2.1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) при 25 °С и перемешивании добавили в одну порцию Br<sub>2</sub> (0.15 мл, 0.048 г, 3.5 ммоль), затем оставляли при перемешивании в течение 2 ч. Растворитель удаляли при помощи роторного испарителя, остаток разбавляли CHCl<sub>3</sub> (10 мл) и водой (5 мл). Органический слой отделяли, промывали NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали через 1 см<sup>3</sup> силикагеля, слой силикагеля дополнительно промывали CHCl<sub>3</sub> (40 мл). Растворитель отгоняли на роторном испарителе. Выход: 0.58 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 44–45 °С (CHCl<sub>3</sub>). ИК (см<sup>-1</sup>): 2914, 2854, 1728, 1708, 1444. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.14–4.25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.87–2.90 (м, 1H, CH), 2.55–2.59 (м, 1H, CH), 2.01–2.12 (м, 2H, 2×CH), 1.82–1.97 (м, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.78–1.80 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50–1.67 (м, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 1.89 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 205.7 (C=O), 169.6 (COOEt), 76.5 (CBr), 63.1 (CH<sub>2</sub>O), 48.0 (CH), 39.2 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH), 25.7 (CH), 14.2 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>3</sub> (315.21): C, 53.35; H, 6.08. Найдено: C, 53.42; H, 6.10.



**Этил-4-(нитрокси)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.8).**

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 1.0 г, 4.2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили NaNO<sub>2</sub> (0.70 г, 10.2 ммоль), затем при 0–5 °С при интенсивном перемешивании по каплям добавили 35%-ую HCl (2 мл), при этом смесь приобретает ярко-голубой цвет. После перемешивания в течение 1 ч при 0–5 °С ТГФ удаляли с помощью роторного испарителя. Полученную эмульсию разбавляли водой (5 мл), экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×3 мл), объединенные экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель на роторном испарителе. Остаток растворяли в гексане и оставляли кристаллизоваться. Выход: 1.10 г (87%), бесцветные кристаллы с т. пл. 79–80 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2918, 2895, 1732 1714, 1643, 1452, 1284, 839. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.21–4.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.88–2.91 (м, 1H, CH), 2.29–2.33 (м, 1H, CH), 2.18–



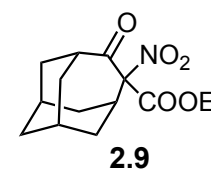
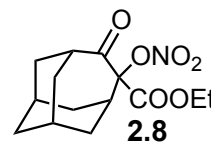


2.24 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.96–2.07 (м, 3H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.86–1.89 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.75–1.81 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.62–1.67 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.50–1.58 (м, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (т, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 207.1 (C=O), 167.7 (COOEt), 95.9 (CONO<sub>2</sub>), 63.1 (CH<sub>2</sub>O), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH), 25.6 (CH), 14.2 (CH<sub>3</sub>). ГХ-МС: 7.56 мин.; m/z (%): 297 [M]<sup>+</sup> (0.1), 295 (0.2), 255 (0.1), 245 (0.3), 218 (0.5), 214 (0.3), 190 (0.4), 151 (3), 149 (100), 132 (1), 117 (3), 93 (3). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> (297.31): C, 56.56; H, 6.44; N, 4.71. Найдено: C, 56.51; H, 6.46; N, 4.66.

**Рентгеноструктурное исследование этил-4-(нитрокси)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.8).** Кристаллы выращены из гексана, принадлежат к триклинной сингонии:  $a = 7.0486(8) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.1294(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 16.3828(17) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 91.56(2)^\circ$ ,  $\beta = 92.99(2)^\circ$ ,  $\gamma = 118.31(2)^\circ$ ,  $V = 722.6(2) \text{ \AA}^3$ ,  $M = 297.30$ ,  $\rho_{\text{выч}} = 1.366 \text{ г/см}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $F(000) = 316$ . Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах  $31.97^\circ \leq \theta \leq 35.89^\circ$ ; сегмент сферы  $-8 \leq h \leq 8$ ,  $-8 \leq k \leq 8$ ,  $-0 \leq l \leq 20$ . Зарегистрировано 2965 независимых отражений.  $R_1 = 0.0629$  ( $wR_2 = 0.1548$ ) по 2248 отражениям с  $I > 2/\sigma(I)$ .

**Взаимодействие этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3) с бутилнитритом в присутствии хлорида алюминия.**

В раствор этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 0.5 г 2.12 ммоль) в бутилнитрите (2.18 г, 21.19 ммоль) при температуре 0 °С пропускали ток сухого хлороводорода, после чего перемешивали при температуре 0–5 °С в течение 2 ч. Избыток бутилнитрита отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли CHCl<sub>3</sub> (2 мл), органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием по мере выхода продуктов из хроматографической колонки – сначала чистый CCl<sub>4</sub>, затем смесь CCl<sub>4</sub>:CHCl<sub>3</sub> = 1:1, далее чистый CHCl<sub>3</sub>. Выход **этил-4-нитро-5-оксотрицикло**

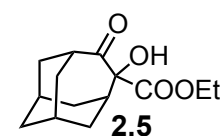
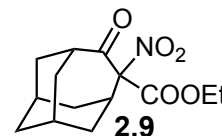


**[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.9):** 0.27 г (46%), бесцветная вязкая жидкость.  $R_f = 0.68$ ,  $\text{CCl}_4$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2916, 2862, 1743, 1716, 1554, 1450.

Выход **этил-4-(нитрокси)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.8)** после перекристаллизации из гексана: 0.23 г (38%).  $R_f = 0.53$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

**Этил-4-нитро-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.9) и этил-4-гидрокси-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.5).**

К раствору **этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3**, 3 г, 12.7 ммоль) в  $\text{CCl}_4$  при 10 °С по каплям добавили дымящую  $\text{HNO}_3$  (0.58 мл, 0.87 г, 139.7 ммоль), после чего перемешивали в течение 1 ч при 25 °С. Полученный раствор выливали на 10 г измельченного льда, отделяли органический

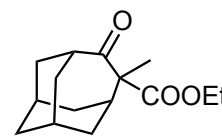


слой, водный дополнительно экстрагировали  $\text{CCl}_4$  (5×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с изменением состава элюента по мере выхода продуктов из хроматографической колонки – сначала чистый  $\text{CCl}_4$ , затем чистый  $\text{CHCl}_3$ . **Выход этил-4-нитро-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.9):** 2.03 г (57%), бесцветная вязкая жидкость.  $R_f = 0.68$ ,  $\text{CCl}_4$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2916, 2862, 1743, 1716, 1554, 1450.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4.22–4.35 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.99–3.00 (м, 1H, CH), 2.78–2.71 (м, 1H, CH), 2.06–2.16 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80–2.02 (м, 7H,  $3\text{CH}_2+\text{CH}$ ), 1.58–1.63 (м, 3H,  $\text{CH}_2+\text{CH}$ ), 1.19 (т,  $^3J=7.1$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 201.5 (C=O), 164.7 ( $\text{COOEt}$ ), 106.7 (CNO<sub>2</sub>), 63.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 48.3 (CH), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $2\times\text{CH}_2$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 (CH), 26.3 (CH), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). ГХ-МС: 11.14 мин.;  $m/z$  (%): 281 [ $\text{M}]^+$  (2), 252 (1), 251 (10), 206 (2), 180 (2), 179 (20), 178 (100), 177 (10), 150 (15), 132 (23), 118 (10). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  (281.31): C, 59.78; H, 6.81; N, 4.98. Найдено: C, 59.83; H, 6.79; N, 4.93.

Выход **этил-4-гидрокси-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата 2.5:** 1.21 г (38%).  $R_f = 0.62$ ,  $\text{CHCl}_3$ .

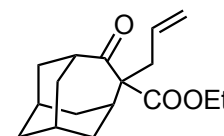
**Этил-4-метил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.10).**

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 0.47 г, 2.00 ммоль) в безводном бензоле (5 мл) в атмосфере аргона осторожно при перемешивании добавляли порциями NaH (60% в минеральном масле, 0.09 г, 2.20 ммоль), перемешивали в течение 0.5 ч, затем в одну порцию прибавили метилиодид (0.31 г, 0.137 мл, 2.20 ммоль). Смесь оставляли при 25 °С при интенсивном перемешивании на 14 ч (контроль по ТСХ). Полученную суспензию разбавляли водой (5 мл), органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали бензолом (5×3 мл). Органические вытяжки объединяли, промывали раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, затем водой, после чего сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отгоняли растворитель. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – бензол). Выход: 0.44 г (87%), слегка желтая вязкая жидкость.  $R_f = 0.38$ , бензол. ИК (см<sup>-1</sup>): 2908, 2854, 1724, 1693. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 4.05–4.21 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.82–2.86 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.06–2.10 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.88–1.94 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.82–1.86 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.74–1.80 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.62–1.65 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.54–1.59 (м, 2H, CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.40 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 214.9 (C=O), 174.6 (COOEt), 62.3 (C), 61.0 (OCH<sub>2</sub>), 49.7 (CH), 37.0 (CH), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH), 26.4 (CH), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (250.34): C, 71.97; H, 8.86. Найдено: C, 71.97; H, 8.85.



**Этил-4-аллил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.11).**

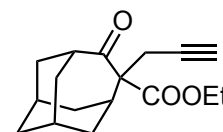
К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 1.00 г, 4.23 ммоль) в безводном бензоле (8 мл) порциями при перемешивании добавляли NaH (60% в минеральном масле, 0.19 г, 4.65 ммоль), перемешивали 0.5 ч, после чего к смеси в одну порцию добавляли аллилбромид (1.02 г, 0.728 мл, 8.47 ммоль). Смесь оставляли при интенсивном перемешивании на 25 ч (контроль по ТСХ), затем при перемешивании одной порцией вносили воду (15 мл), органический слой



отделяли, водный экстрагировали бензолом (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли с использованием роторного испарителя. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир). Выход: 1.07 г (92%), бесцветная вязкая жидкость.  $R_f = 0.40$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. ИК (см<sup>-1</sup>): 2908, 2854, 1724, 1693, 1635. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 5.91–6.02 (м, 1H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.96–5.02 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.99–4.12 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.67–2.70 (м, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.19–2.25 (дд, 1H, <sup>3</sup>J=8.9 Гц, 14.4 Гц, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.07–2.10 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.49–1.98 (м, 12H, 6CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.13 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 213.3 (C=O), 172.8 (COOEt), 135.8 (CH=CH<sub>2</sub>), 118.1 (CH=CH<sub>2</sub>), 65.3 (C), 61.1 (OCH<sub>2</sub>), 49.7 (CH), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH), 26.3 (CH), 14.3 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (276.17): C, 73.88; H, 8.75. Найдено: C, 73.82; H, 8.72.

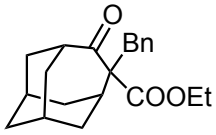
**Этил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)трицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.12).**

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 1.00 г, 4.23 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) порциями при перемешивании добавляли NaN (60% в минеральном масле, 0.19 г, 4.65 ммоль) и оставляли при перемешивании на 0.5 ч, после чего к смеси в одну порцию добавляли пропаргилбромид (1.00 г, 0.642 мл, 8.47 ммоль). Смесь оставляли при интенсивном перемешивании в течение 25 ч в закрытом сосуде (контроль по ТСХ), затем отгоняли растворитель на роторном испарителе. Остаток разбавляли водой (10 мл) и CHCl<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (2×3 мл), экстракты объединяли, промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход: 0.73 г (63%), бесцветные кристаллы, т. пл. 71–72 °С.  $R_f = 0.64$ , CHCl<sub>3</sub>. ИК (см<sup>-1</sup>): 3288, 3273, 2916, 2883, 1726, 1683, 1442, 1199. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 4.10–4.23 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.83 (д, 1H, <sup>2</sup>J=17.2 Гц, CH<sub>2</sub>C≡CH), 2.58 (д, 1H, <sup>2</sup>J=17.2 Гц, CH<sub>2</sub>C≡CH), 2.47–2.48 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.55–2.12 (м, 14H,



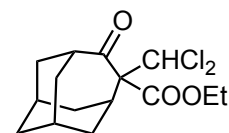
$5\text{CH}_2+3\text{CH}+\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 1.24 (т, 1H,  $^3J=6.8$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 213.0 (C=O), 172.5 ( $\text{COOEt}$ ), 81.2 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 71.1 ( $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 64.4 (C), 61.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 49.6 (CH), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 (CH), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 (CH), 26.4 (CH), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$  (274.36): C, 74.42; H, 8.08. Найдено: C, 74.32; H, 8.00.

**Этил-4-бензил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.13).**

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.94 г, 4.00 ммоль) в безводном диоксане  (10 мл) в атмосфере аргона порциями добавили NaH (60% в минеральном масле, 0.18 г, 4.38 ммоль), перемешивали в течение 0.5 ч, затем вносили в одну порцию бензилхлорид (1.51 г, 1.374 мл, 11.95 ммоль). Полученную смесь нагревали при кипении в течение 45 ч (контроль по ТСХ), растворитель отгоняли на роторном испарителе, к остатку прибавляли воду (10 мл) и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (5×3 мл). Органические вытяжки объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{CCl}_4$ ). Выход: 0.87 г (67%), бесцветная вязкая жидкость.  $R_f = 0.40$ ,  $\text{CCl}_4$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3061, 3028, 2906, 2852, 1722, 1695, 1602.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 7.15–7.25 (м, 5H,  $5\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 4.05 (к, 2H,  $\text{OCH}_2$ ,  $^3J=7.1$  Гц), 3.37 (д, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.05 (д, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.96 (псевдотриплет, 1H,  $^3J=6.2$  Гц,  $\text{CH}^{\text{(HomoAd)}}$ ), 2.34 (псевдотриплет, 1H,  $^3J=6.2$  Гц,  $\text{CH}^{\text{(HomoAd)}}$ ), 2.00–2.07 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{(HomoAd)}}$ ), 1.55–1.98 (м, 11H,  $\text{CH}^{\text{(HomoAd)}}+5\text{CH}_2^{\text{(HomoAd)}}$ ), 1.13 (т, 3H,  $^3J=7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 213.5 (C=O), 172.2 ( $\text{COOEt}$ ), 137.9 ( $\text{C}^{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $2\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 126.6 ( $\text{CH}^{\text{Ar}}$ ), 67.0 (C), 61.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 49.8 (CH), 42.2 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 (CH), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 (CH), 26.4 (CH), 14.0 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$  (326.19): C, 77.27; H, 8.03. Найдено: C, 77.35; H, 8.07.

**Этил-4-(дихлорметил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.14).**

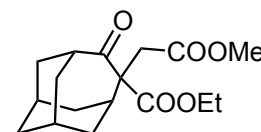
К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.23 ммоль) в смеси абсолютного  $\text{CHCl}_3$  (2.53 г, 1.71



мл, 21.18 ммоль) и безводного бензола (12 мл) в атмосфере аргона порциями при перемешивании добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1.01 г, 25.38 ммоль). Смесь нагревали при кипении в течение 25 ч, затем охлаждали и по каплям добавляли воду (1 мл). Дополнительно при перемешивании одной порцией вносили воду (15 мл), органический слой отделяли, водный экстрагировали бензолом (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли с использованием роторного испарителя. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>). Выход: 0.47 г (35%), бесцветные кристаллы, т. пл. 71–72 °С. *R<sub>f</sub>* = 0.31, CHCl<sub>3</sub>. ИК (см<sup>-1</sup>): 2914, 2854, 1720, 1697, 736. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 6.59 (с, 1H, CHCl<sub>2</sub>), 4.12–4.21 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.69–2.78 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.91–1.99 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.82–1.88 (м, 4H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>+CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.67–1.79 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.50–1.63 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.17–1.21 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 208.3 (C=O), 169.2 (COOEt), 75.8 (CCl<sub>2</sub>), 71.8 (C), 62.0 (OCH<sub>2</sub>), 50.4 (CH), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH), 26.1 (CH), 14.3 (CH<sub>3</sub>). ГХ-МС: 10.86 мин.; m/z (%): 321 [M+3]<sup>+</sup> (0.1), 320 [M+2] (1), 319 [M+1]<sup>+</sup> (0.5), 318 [M]<sup>+</sup> (2), 283 (78), 255 (78), 209 (100), 181 (54), 145 (56), 91 (78), 79 (94), 67 (68). Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (318.08): C, 56.44; H, 6.32. Найдено: C, 56.52; H, 6.29.

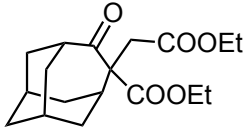
**Этил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.15).**

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.23 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл) в атмосфере аргона добавляли порциями NaH (60% в минеральном масле, 0.19 г, 4.65 ммоль), после чего перемешивали в течение 0.5 ч, затем добавляли метилбромацетат (0.71 г, 0.445 мл, 4.65 ммоль) в одну порцию. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 20 ч в закрытом сосуде (контроль по ТСХ), затем отгоняли растворитель на роторном испарителе. К остатку добавляли воду (10 мл) и петролейный эфир (5 мл). Органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали петролейным эфиром (5×3 мл), экстракты объединяли, промывали водой,

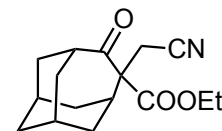


сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Сырой продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир). Выход: 1.05 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 89–90 °С (гексан).  $R_f = 0.46$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2900, 2856, 1726, 1685.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 4.18–4.34 (м, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.68 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.87–2.90 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.70 (д, 1H,  $^2J=15.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 2.58 (д, 1H,  $^2J=15.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 2.25–2.28 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.13–2.14 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.86–2.04 (м, 5H,  $5\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.69–1.82 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.55–1.67 (м, 4H,  $2\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.29 (т, 3H,  $^3J=7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 213.3 (C=O), 172.7 (COO), 171.7 (COO), 65.1 (C), 61.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 51.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 49.2 (CH), 42.0 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 (CH), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 (CH), 26.2 (CH), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (308.37): C, 66.21; H, 7.85. Найдено: C, 66.27; H, 7.87.

**Этил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.16).**

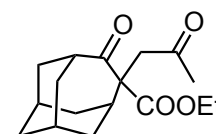
Был получен аналогично **2.15** из этил-4- оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.23 ммоль) в безводном ТГФ (8 мл),  $\text{NaNH}$  (60% в минеральном масле, 0.19 г, 4.65 ммоль), этилбромацетата (0.78 г, 0.515 мл, 4.65 ммоль), перекристаллизован из петролейного эфира. Выход: 1.00 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 60–61 °С.  $R_f = 0.46$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2908, 2856, 1728, 1695.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 4.11–4.32 (м, 4H,  $2\text{OCH}_2$ ), 2.87–2.91 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.68–2.72 (д, 1H,  $^2J=15.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 2.54–2.58 (д, 1H,  $^2J=15.1$  Гц,  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 2.26–2.30 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.12–2.16 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.87–2.05 (м, 5H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}+2\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.58–1.81 (м 6H,  $3\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.29 (т, 3H,  $^3J=7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (т, 3H,  $^3J=7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 213.2 (C=O), 172.8 (COOEt), 171.2 ( $\text{COOEt}$ ), 65.1 (C), 61.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 60.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 49.2 (CH), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 (CH), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 (CH), 26.2 (CH), 14.1 ( $2\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (322.40): C, 67.06; H, 8.13. Найдено: C, 67.13; H, 8.16.

**Этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.17).**



К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.23 ммоль) в безводном ТГФ (12 мл) в атмосфере аргона добавляли порциями NaH (60% в минеральном масле, 0.16 г, 4.02 ммоль), перемешивали в течение 0.5 ч, затем добавляли хлорацетонитрил (0.64 г, 0.555 мл, 8.47 ммоль) в одну порцию и оставляли при интенсивном перемешивании на 40 ч в закрытом сосуде (контроль по ТСХ), затем отгоняли растворитель на роторном испарителе. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (5×3 мл). Экстракты объединяли, промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель, остаток нагревали при кипении с петролейным эфиром (5×15 мл), декантировали от нерастворимых примесей, экстракты концентрировали до половины объема, оставляли при 5 °С, выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали ледяным петролейным эфиром, перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход: 0.85 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 69–70 °С.  $R_f = 0.60$ ,  $\text{CHCl}_3$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2902, 2862, 2249, 1722, 1689.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4.08–4.23 (м, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.09 (д, 1H,  $^2J=16.9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ ), 2.88 (д, 1H,  $^2J=16.9$  Гц,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ ), 2.73–2.76 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.19–2.22 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.82–2.00 (м, 6H,  $2\text{CH}^{(\text{HomoAd})}+2\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.51–1.79 (м, 6H,  $2\text{CH}^{(\text{HomoAd})}+2\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.18 (т, 3H,  $^3J=7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 211.6 (C=O), 171.9 ( $\underline{\text{COOEt}}$ ), 119.0 (C $\equiv$ N), 63.2 (C), 62.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 49.4 (CH), 35.5 (CH), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 (CH), 26.1 (CH), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  (275.15): C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09. Найдено: C, 69.73; H, 7.74; N, 5.06.

**Этил-5-оксо-4-(2-оксопропил)трицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.18).**



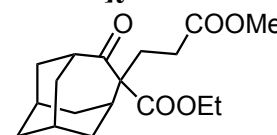
Раствор этил-5-оксо-4-(проп-2-ин-1-ил)трицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.12**, 0.57 г, 2.08 ммоль) в муравьиной кислоте (6 мл) выдерживали при перемешивании при 80 °С в течение 5 ч, затем растворитель отгоняли, к остатку добавляли воду (10 мл) и  $\text{CHCl}_3$  (2



мл). Органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 3$  мл), экстракты объединяли, промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток нагревали при кипении с порциями петролейного эфира ( $10 \times 2$  мл), отделяя каждую от нерастворимых примесей декантацией. Полученные вытяжки объединяли, растворитель отгоняли, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3$ ), затем перекристаллизовывали из  $\text{CHCl}_3$ . Выход: 0.31 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 56–57 °С.  $R_f = 0.32$ ,  $\text{CHCl}_3$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2904, 2854, 1722, 1691, 1444, 1359, 1165.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 4.06–4.12 (м, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.00 (д, 1H,  $^2J=16.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (псевдотриплет, 1H,  $^3J=5.6$  Гц,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.35 (д, 1H,  $^2J=16.0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 2.10–2.13 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.06 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.78–2.02 (м, 6H,  $3\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.42–1.67 (м, 6H,  $2\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}+2\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.15 (т, 1H,  $^3J=7.6$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{CDCl}_3$ ): 213.0 (C=O), 204.9 (C=O), 172.8 ( $\text{COOEt}$ ), 65.8 (C), 61.0 ( $\text{OCH}_2$ ), 49.6 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 (CH), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 (CH), 36.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_3$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.6 (CH), 26.2 (CH), 14.3 ( $\text{OCH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (292.38): C, 69.84; H, 8.27. Найдено: C, 69.89; H, 8.32.

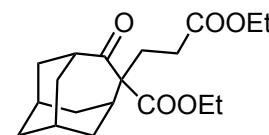
**Этил-4-(3-метокси-3-оксопропил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.19).**

Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.50 г, 6.36 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.25 г, 12.71 ммоль) и метилакрилата (2.73 г, 2.877 мл, 31.78 ммоль) в ацетоне (20 мл) выдерживали при УЗ-облучении (35 кГц, 150 W) и температуре 50 °С в течение 10 ч, затем нагревали при кипении и интенсивном перемешивании в течение 30 ч (контроль по ТСХ). Растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли петролейным эфиром (3 мл) и водой (10 мл), органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали петролейным эфиром ( $4 \times 5$  мл), экстракты объединяли, промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CCl}_4$ ). Выход: 1.47 г (72%), бесцветная



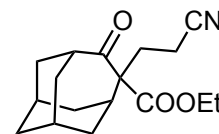
вязкая жидкость.  $R_f = 0.38$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2910, 2854, 1724, 1691.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 4.09–4.22 (м, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.62 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.91–3.00 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 2.79–2.83 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.25–2.38 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe} + \text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 2.09–2.12 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.99–2.03 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.84–1.93 (м, 7H,  $3\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ ), 1.72–1.78 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.57–1.66 (м, 3H,  $3\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.24 (т, 3H,  $^3J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 214.5 (C=O), 174.0 (COO), 173.1 (COO), 64.3 (C), 61.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 50.1 (CH), 36.7 (CH), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 (CH), 26.4 (CH), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (322.18): C, 67.06; H, 8.13. Найдено: C, 66.99; H, 8.07.

**Этил-4-(3-этокси-3-оксопропил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.20).**



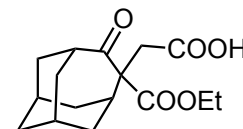
Был получен аналогично из этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.50 г, 6.36 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.25 г, 12.71 ммоль), этилакрилата (3.18 г, 3.385 мл, 31.78 ммоль) в ацетоне (20 мл). Сырой продукт очищен колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $\text{CCl}_4$ ). Выход: 1.67 г (78%), бесцветная вязкая жидкость.  $R_f = 0.38$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2908, 2854, 1724, 1691.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 4.04–4.15 (м, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.00 (кв, 2H,  $^3J = 7.1$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ), 2.69–2.77 (м, 1H,  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 2.65–2.68 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 2.17–2.21 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt} + \text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 2.01–2.04 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.84–1.90 (м, 6H,  $3\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.69–1.73 (м, 3H,  $\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 1.50–1.66 (м, 4H,  $2\text{CH}_2^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.14 (т, 3H,  $^3J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (т, 3H,  $^3J = 7.1$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 213.9 (C=O), 173.1 ( $\text{COOEt}$ ), 173.0 ( $\text{COOEt}$ ), 64.1 (C), 61.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 60.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 50.0 (CH), 36.1 (CH), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 (CH), 26.2 (CH), 14.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5$  (336.19): C, 67.83; H, 8.39. Найдено: C, 67.76; H, 8.36.

**Этил-4-(2-цианоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.21).**



Был получен аналогично **2.20** из этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.50 г, 6.36 ммоль),  $K_2CO_3$  (3.25 г, 12.71 ммоль), акрилонитрила (1.68 г, 2.080 мл, 31.78 ммоль) в ацетоне (20 мл), сырой продукт очищен колоночной хроматографией на силикагеле (элюент –  $CHCl_3$ ). Выход: 1.43 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 75–76 °С.  $R_f = 0.43$ ,  $CH_2Cl_2$ . ИК ( $cm^{-1}$ ): 2908, 2854, 2247, 1722, 1687.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $CDCl_3$ ): 4.13–4.26 (м, 2H,  $OCH_2$ ), 2.98–3.07 (м, 1H,  $CH_2C\equiv N$ ), 2.82–2.84 (м, 1H,  $CH^{(HomoAd)}$ ), 2.30–2.42 (м, 2H,  $CH_2CH_2C\equiv N + CH_2C\equiv N$ ), 1.89–2.12 (м, 8H,  $7CH^{(HomoAd)} + CH_2CH_2C\equiv N$ ), 1.59–1.82 (м, 6H,  $3CH_2^{(HomoAd)}$ ), 1.26 (т, 3H,  $^3J=7.1$  Гц,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $CDCl_3$ ): 214.4 ( $C=O$ ), 172.4 ( $COOEt$ ), 119.9 ( $C\equiv N$ ), 64.1 (C), 61.6 ( $OCH_2$ ), 50.0 (CH), 36.8 (CH), 35.6 ( $CH_2$ ), 34.9 ( $CH_2$ ), 34.3 ( $CH_2$ ), 34.1 ( $CH_2$ ), 31.6 ( $CH_2$ ), 30.2 ( $CH_2$ ), 26.4 (CH), 26.2 (CH), 14.3 ( $CH_2$ ), 14.2 ( $CH_3$ ). Вычислено для  $C_{17}H_{23}NO_3$  (289.38): C, 70.56; H, 8.01; N, 4.84. Найдено: C, 70.62; H, 8.07; N, 4.81.

**2-(4-(Этоксикарбонил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусная кислота (2.22).**



Смесь этил-4-(3-этокси-3-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.16**, 1.13 г, 3.50 ммоль) и NaOH (0.15 г, 3.74 ммоль) в этаноле (30 мл) нагревали при кипении и перемешивании в течение 2 ч. Отгоняли растворитель, остаток разбавляли водой (30 мл), промывали петролейным эфиром (10 мл), подкисляли до pH = 2 с помощью 15%-й HCl и экстрагировали  $CHCl_3$  (5×4 мл). Органические вытяжки объединяли, сушили над  $Na_2SO_4$ , отгоняли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.78 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 141–142 °С. ИК ( $cm^{-1}$ ): 3000, 2904, 2856, 1726, 1687.  $^1H$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $CDCl_3$ ): 4.19–4.27 (м, 2H,  $OCH_2$ ), 2.91–2.98 (м, 1H,  $CH^{(HomoAd)}$ ), 2.80 (д, 1H,  $^2J=15.6$  Гц,  $CH_2COOH$ ), 2.63 (д, 1H,  $^2J=15.6$  Гц,  $CH_2COOH$ ), 2.24–2.29 (м, 1H,  $CH^{(HomoAd)}$ ), 2.16–2.19 (м, 1H,  $CH^{(HomoAd)}$ ), 1.85–2.05 (м, 5H,  $5CH^{(HomoAd)}$ ), 1.72–1.83 (м, 2H,  $CH_2^{(HomoAd)}$ ), 1.57–1.69 (м, 4H,  $2CH_2^{(HomoAd)}$ ), 1.27 (т, 3H,  $^3J=7.2$  Гц,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $CDCl_3$ ): 214.5 ( $C=O$ ),

175.4 (COO), 172.6 (COO), 65.0 (C), 61.8 (OCH<sub>2</sub>), 49.2 (CH), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH), 14.0 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (294.35): C, 65.29; H, 7.53. Найдено: C, 65.24; H, 7.55.

Была получена аналогично из этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.17**, 0.40 г, 14.5 ммоль) и NaOH (0.17 г, 4.4 ммоль) в этаноле (12 мл). Выход: 0.27 г (64%).

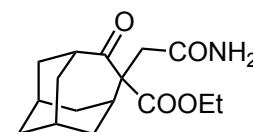
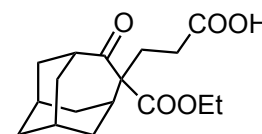
**3-(4-(Этоксикарбонил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)пропионовая кислота (2.23).**

Получена аналогично **2.22** из этил-4-(3-этокси-3-оксопропил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.20**, 1.18 г, 3.50 ммоль), NaOH (0.15 г, 3.74 ммоль) в этаноле (30 мл). Сырой продукт очищен колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>:этанол, 20:1). Выход: 0.95 г (89%), бесцветная вязкая жидкость. *R<sub>f</sub>* = 0.42, CHCl<sub>3</sub>-этанол, 10:1. ИК (см<sup>-1</sup>): 3086, 2904, 2856, 1724, 1693. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 12.01 (с, 1H, COOH), 4.04–4.15 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2.62–2.70 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.08–2.19 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.01–2.05 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.99–2.05 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.80–1.93 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.50–1.75 (м, 6H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.14 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.2 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 213.9 (C=O), 174.6 (COO), 173.0 (COO), 64.2 (C), 61.2 (OCH<sub>2</sub>), 50.1 (CH), 36.1 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH), 26.3 (CH), 14.5 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub> (308.16): C, 66.21; H, 7.85. Найдено: C, 66.26; H, 7.83.

Была получена аналогично из этил-4-(2-цианоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.21**, 0.75 г, 2.6 ммоль) и NaOH (0.51 г, 13 ммоль) в этаноле (5 мл). Выход: 0.50 г (62%).

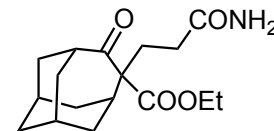
**Этил-4-(2-амино-2-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.24).**

К раствору 2-(4-(этиксикарбонил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусной кислоты (**2.22**, 0.40 г, 1.36 ммоль) в абсолютном ТГФ (15 мл) добавляли SOCl<sub>2</sub> (0.178 г, 0.109 мл, 1.42 ммоль) и



нагревали при кипении в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до 0 °С и через полученный раствор пропускали ток сухого газообразного аммиака в течение 0.5 ч, после чего реакционный сосуд плотно закрывали закручивающейся пробкой и оставляли на ночь при 25 °С, затем фильтровали, фильтрат отгоняли на роторном испарителе, остаток разбавляли этилацетатом, выпавшие кристаллы отфильтровывали. Выход: 0.28 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 130–131 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3404, 3209, 2900, 2856, 1720, 1697, 1683, 1662. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.05 (с, 1Н, NH), 6.51 (с, 1Н, NH), 4.00–4.12 (м, 2Н, OCH<sub>2</sub>), 2.60–2.67 (м, 2Н, CH<sup>(HomoAd)</sup>+CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 2.21 (д, 1Н, <sup>2</sup>J=15.2 Гц, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 2.04–2.10 (м, 2Н, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.77–1.95 (м, 5Н, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.44–1.68 (м, 6Н, 3CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.14 (т, 3Н, <sup>3</sup>J=6.8 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 212.7 (C=O), 172.8 (COOH), 172.0 (CONH<sub>2</sub>), 64.2 (C), 60.7 (OCH<sub>2</sub>), 49.5 (CH), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 36.3 (CH), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH), 26.2 (CH), 14.4 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> (293.36): С, 65.51; Н, 7.90; N, 4.77. Найдено: С, 65.42; Н, 7.93; N, 4.74.

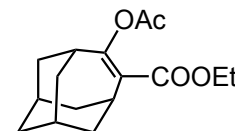
**Этил-4-(3-амино-3-оксопропил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.25).**



Был получен аналогично **2.24** из 3-(4-(этоксикарбонил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)пропионовой кислоты (**2.23**, 0.45 г, 1.46 ммоль), SOCl<sub>2</sub> (0.191 г, 0.117 мл, 1.60 ммоль) в ТГФ (15 мл). Выход: 0.37 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 137–138 °С (этилацетат). ИК (см<sup>-1</sup>): 3086, 2904, 2856, 1724, 1693. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.22 (с, 1Н, NH<sub>2</sub>), 6.65 (с, 1Н, NH<sub>2</sub>), 4.03–4.15 (м, 2Н, OCH<sub>2</sub>), 2.64–2.70 (м, 1Н, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.50–2.58 (м, 1Н, CH<sub>2</sub>), 2.08–2.17 (м, 1Н, CH<sub>2</sub>), 1.80–1.91 (м, 6Н, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sub>2</sub>+CH<sup>(HomoAd)</sup>) 1.94–2.06 (м, 2Н, CH<sup>(HomoAd)</sup>+CH<sub>2</sub>), 1.49–1.70 (м, 5Н, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.15 (т, 3Н, <sup>3</sup>J=6.8 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 213.9 (C=O), 174.4 (COO), 173.1 (COO), 64.3 (C), 61.1 (OCH<sub>2</sub>), 50.1 (CH), 36.3 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH), 26.3 (CH), 14.5 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> (307.18): С, 66.43; Н, 8.20; N, 4.56. Найдено: С, 66.49; Н, 8.18; N, 4.50.

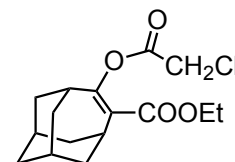
**Этил-5-ацетокситрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундец-4-ен-4-карбоксилат (2.26).**

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.3 г, 1.27 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона внесли NaN (60% в минеральном масле, 0.06 г, 1.50 ммоль) в одну порцию и перемешивали в течение 0.3 ч, после чего добавляли уксусный ангидрид (0.26 г, 0.236 мл, 2.5 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали в течение 1.5 ч, отгоняли растворитель на роторном испарителе, остаток разбавляли водой (5 мл), экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5×4 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель. Выход: 0.32 г (92%), бесцветная вязкая жидкость. ИК (см<sup>-1</sup>): 2910, 2848, 1753, 1697, 1658. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 4.12 (кв, 2H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>), 2.87–2.91 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.22–2.25 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.11 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.02–2.10 (м, 3H, 3CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.79–1.88 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.69–1.75 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.23 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 168.7 (COO), 167.1 (COO), 164.4 (C=C-O), 127.4 (C=C-COOEt), 60.5 (OCH<sub>2</sub>), 39.9 (CH), 35.8 (CH), 33.3 (2CH<sub>2</sub>), 31.7 (2CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH), 28.3 (2CH), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (278.15): C, 69.04; H, 7.97. Найдено: C, 69.10; H, 7.93.



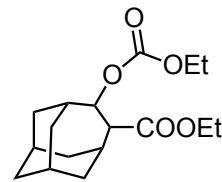
**Этил-5-(2-хлорацетокси)трицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундец-4-ен-4-карбоксилат (2.27).**

Был получен аналогично **2.26** из этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.3 г, 1.27 ммоль) и хлорацетилхлорида (0.29 г, 0.202 мл, 2.5 ммоль). Выход: 0.37 г (94%), бесцветная вязкая жидкость. ИК (см<sup>-1</sup>): 2910, 2848, 1776, 1701, 1658. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 4.16 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.13 (кв, 2H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>), 2.92–2.93 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.25–2.28 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.13–2.14 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.10–2.12 (м, 3H, 3CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.82–1.89 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.72–1.78 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.24 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 166.6 (COO), 165.2 (COO), 163.9 (C=C-O), 128.0 (C=C-COOEt), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>Cl), 39.6 (CH), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (2CH<sub>2</sub>), 31.6 (2CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH), 28.2 (2CH), 14.3 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>ClO<sub>4</sub> (312.11): C, 61.44; H, 6.77. Найдено: C, 61.44; H, 6.77.



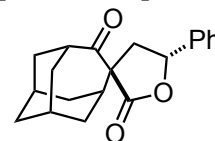
**Этил-5-((этоксикарбонил)окси)трицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундец-4-ен-4-карбоксилат (2.28).**

Был получен аналогично **2.26** из этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.3 г, 1.27 ммоль) и этилхлорформиата (0.27 г, 0.24 мл, 2.5 ммоль). Выход 0.51 г (56%), бесцветная вязкая жидкость. ИК (см<sup>-1</sup>): 2910, 2848, 1755, 1701, 1666, 1444. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.13 (кв, 2H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>), 4.01–4.04 (кв, 2H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, OCH<sub>2</sub>), 2.71–2.74 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.25–2.28 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.01–2.03 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.92–1.96 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.76–1.79 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.69–1.72 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.20 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>), 1.13 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 166.9 (COOEt), 163.1 (COO), 152.2 (C=CO), 127.5 (C=CCOOEt), 64.8 (OCH<sub>2</sub>), 60.8 (OCH<sub>2</sub>), 39.0 (CH), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (2CH<sub>2</sub>), 31.7 (2CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH), 28.1 (2CH), 14.5 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> (310.18): C, 65.78; H, 8.44. Найдено: C, 65.84; H, 8.41.



**3R\*,5R\*-5-Фенилдигидро-2H-спиро[фуран-3,4'-трицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан]-2,5'-дион (2.29).**

Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.30 г, 5.50 ммоль), I<sub>2</sub> (1.46 г, 5.75 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.65 г, 6.13 ммоль), стирола (1.71 г, 1.88 мл, 16.44 ммоль) в *трет*-бутаноле (35 мл) интенсивно перемешивали при освещении компактной флуоресцентной лампой (РЕКОРД SP20W) в течение 72 ч, затем добавляли насыщенный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (4×4 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из ацетона. Выход: 0.58 г (34%), бесцветные кристаллы, т. пл. 142–143 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2897, 2879, 2848, 1770, 1680, 1440, 1157, 692. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.30–7.43 (м, 5H, 5CH<sub>Ph</sub>), 5.32 (дд, 1H, <sup>3</sup>J=10.5, 5.7 Гц, OCH), 3.03 (дд, 1H, <sup>2</sup>J=13.3 Гц, <sup>3</sup>J=5.7 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.74–2.79 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.56 (псевдодублет, 1H, <sup>2</sup>J=14.2 Гц, CH<sub>2</sub>), 1.72–2.18 (м, 11H, CH+5CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.51–1.64 (м, 3H, 3CH<sup>(HomoAd)</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 214.2 (C=O), 176.7 (COO), 139.1 (C<sup>Ph</sup>), 129.1 (2CH<sup>Ph</sup>), 129.0 (CH<sup>Ph</sup>), 126.8



(2CH<sup>Ph</sup>), 78.2 (OCH), 64.6 (C), 49.9 (CH), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH), 26.8 (CH). Вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (310.39): C, 77.39; H, 7.14. Найдено: C, 77.33; H, 7.18.

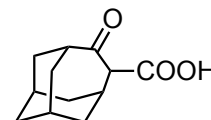
### 3.5 Кислотно-катализируемые превращения в ряду производных гомоадамантан-5-она

#### 5-Оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоновая кислота (2.30).

Метод №1.

Раствор

этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-



карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.2 ммоль) в 100%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл) выдерживали при 25 °С в течение 24 ч, затем выливали на 20 г измельченного льда. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили в эксикаторе над CaCl<sub>2</sub> до постоянной массы. Выход: 0.66 г (76%), бесцветные кристаллы с т. разл. 120–125 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3100-2300, 2908, 2845, 1629, 1575, 1440, 1147. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 12.44 (уш. с, 1H, OH<sup>(енол)</sup>), 10.84 (уш. с, 2H, COOH), 3.48–3.49 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd, кетон)</sup>), 3.01–3.04 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.80–2.85 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.74–1.80 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.48–2.56 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.15–2.18 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.95–2.04 (м, 6H, CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.79–1.92 (м, 12H, CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.59–1.75 (м, 9H, CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sup>(HomoAd)</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; CDCl<sub>3</sub>): 214.5 (C=O<sup>(кетон)</sup>), 187.2 (COH<sup>(енол)</sup>), 177.4 и 175.4 (COOH<sup>(кетон+енол)</sup>), 105.6 (C<sup>(енол)</sup>), 63.5 (CH<sup>(кетон)</sup>), 48.9 (CH), 40.1 (CH), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (CH), 28.0 (2CH), 27.3 (CH), 26.6 (2CH). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (208.16): C, 69.21; H, 7.74. Найдено: C, 69.27; H, 7.76.

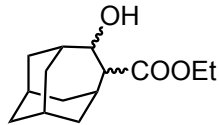
Метод №2.

К раствору этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.94 г, 4.00 ммоль) в безводной трифторуксусной кислоте (3 мл) по каплям при перемешивании и 25 °С добавляли трифторметансульфо кислоту (0.12 г, 0.071 мл, 0.80 ммоль). Полученный раствор выдерживали в закрытой емкости в течение 12 ч, затем удаляли летучие реагенты в вакууме без нагревания. Полученное масло

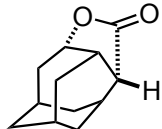


растворяли в этилацетате (3 мл) и охлаждали до 0 °С. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.70 г (86%).

**Этил-5-гидрокситрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.31, dr 6:1).**

При интенсивном перемешивании к раствору этил-4- оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 0.70 г, 3.0 ммоль) в метаноле (5 мл) порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (0.13 г, 3.5 ммоль) при 35 °С, полученный раствор перемешивали в течение 5 ч, затем по каплям добавляли 15%-ую HCl (10 мл), перемешивали еще 0.5 ч, добавляли CCl<sub>4</sub> (5 мл), органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали CCl<sub>4</sub> (5×3 мл), вытяжки объединяли, промывали водой (3×3 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя остаток растворяли в петролейном эфире и оставляли кристаллизоваться. Выход: 0.61 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 56–57 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3460, 2900, 2847, 1716, 1463, 1444, 1193, 1172. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.61 (уш. с, 1H, OH), 4.23–4.26 (м, 1H, CHOH), 3.91–4.03 (м, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.79–2.81 (м, 1H, CH), 2.15–2.23 (м, 2H, 2CH), 2.05–2.09 (м, 1H, CH), 1.72–1.94 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.41–1.68 (м, 5H, 2CH<sub>2</sub>+CH), 1.12–1.63 (т, <sup>3</sup>J=7.2 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 173.9 (C=O), 171.1, 72.6 (CHOH), 59.6 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH), 27.5 (CH), 14.7 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (238.33): C, 70.56; H, 9.30. Найдено: C, 70.60; H, 9.32.

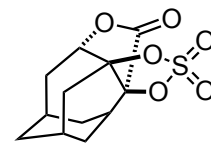
**1S\*,3aR\*-Октагидро-1,6:4,8-диметаноциклоокта[с]фуран-3(1H)-он (2.32).**

Раствор этил-5-гидрокситрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4- карбоксилата (2.31, 0.85 г, 3.57 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к предварительно охлажденной до 0 °С 100%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7.00 г, 3.83 мл, 71.4 ммоль). Реакционную смесь оставляли при 25 °С на 30 ч, слой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> отделяли, слой кислоты выливали на измельченный лед (20 г) и полученный раствор оставляли при 15 °С на 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (5×3 мл), сушили на воздухе,

перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход: 0.63 г (92%), бесцветные кристаллы с т. разл. 256–270 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2902, 2852, 1753. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.79 (дд, 1Н, <sup>3</sup>J=7.6 Гц; 7.8 Гц, СНО), 2.81 (псевдо-квартет, 1Н, <sup>3</sup>J=7.6 Гц, СН), 2.54 (псевдотриплет <sup>3</sup>J=6.2 Гц, 1Н, СН), 1.94–2.09 (м, 3Н, СН<sub>2</sub>+СН<sub>2</sub>), 1.88–1.93 (м, 1Н, СН<sub>2</sub>), 1.65–1.86 (м, 4Н, 1СН<sub>2</sub>, СН), 1.57–1.63 (м, 1Н, СН<sub>2</sub>), 1.53–1.56 (м, 1Н, СН<sub>2</sub>), 1.47–1.52 (м, 1Н, СН<sub>2</sub>), 1.41–1.47 (м, 1Н, СН), 1.33–1.39 (м, 1Н, СН). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 179.4 (СОО), 83.8 (СН-ОН), 44.9 (СН), 40.2 (СН<sub>2</sub>), 39.3 (СН<sub>2</sub>), 36.2 (СН), 33.1 (СН<sub>2</sub>), 31.0 (СН<sub>2</sub>), 29.9 (СН), 28.8 (СН), 27.9 (СН<sub>2</sub>), 26.6 (СН). Вычислено для С<sub>12</sub>Н<sub>16</sub>О<sub>2</sub> (192.12): С, 74.97; Н, 8.39. Найдено: С, 75.08; Н, 8.36.

**Гексагидро-4Н-7,3а,9-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[2,3]фуоро-[3,4-d][1,3,2]диоксатиол-4-он-2,2-диоксид (2.33).**

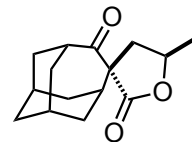
Раствор этил-4-гидрокси-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]-ундекан-4-карбоксилата (2.5, 1.20 г, 4.76 ммоль) в СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к предварительно охлажденному до 0 °С 5%-му олеуму (5.1 мл), затем оставляли на 48 ч при 25 °С. Слой СН<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub> отделяли, слой кислоты выливали на измельченный лед (25 г), выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетона. Выход: 1.05 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 189–190 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2929, 2870, 1789, 1386, 1198. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 5.34–5.36 (м, 1Н, СНО), 2.50–2.56 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 2.24–2.29 (м, 1Н, СН), 2.07–2.22 (м, 3Н, 1СН<sub>2</sub>), 1.92–2.07 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 1.72–2.80 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>), 1.62–1.70 (м, 1Н, СН<sub>2</sub>), 1.40–1.50 (м, 2Н, 2СН). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 170.5 (С=О), 96.6 (ОС), 90.4 (ОС), 82.1 (ОСН), 38.3 (СН<sub>2</sub>), 34.1 (СН<sub>2</sub>), 32.4 (СН<sub>2</sub>), 30.5 (СН), 28.2 (СН<sub>2</sub>), 28.0 (СН), 26.3 (СН<sub>2</sub>), 25.8 (СН). Вычислено для С<sub>12</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>6</sub>S (286.05): С, 50.34; Н, 4.93; S, 11.20. Найдено: С, 50.28; Н, 4.97; S, 11.18.



**Рентгеноструктурное исследование гексагидро-4Н-7,3а,9-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[2,3]фуоро[3,4-d][1,3,2]диоксатиол-4-он-2,2-диоксида (2.33).** Кристаллы выращены из этилацетата, принадлежат к моноклинной сингонии:  $a = 12.4516(5) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.6976(2) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.8142(6) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 114.596(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1203.92(8) \text{ \AA}^3$ ,  $M = 286.29$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.579 \text{ г/см}^3$ ,  $Z =$

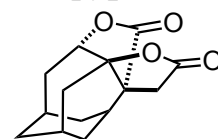
4,  $F(000) = 600$ . Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах  $3.904^\circ \leq \theta \leq 72.968^\circ$ ; сегмент сферы  $-15 \leq h \leq 15$ ,  $-9 \leq k \leq 8$ ,  $-11 \leq l \leq 17$ . Зарегистрировано 2386 независимых отражений.  $R_1 = 0.0388$  ( $wR_2 = 0.0900$ ) по 2132 отражениям с  $I > 2/\sigma(I)$ .

**(3*S*<sup>\*</sup>,5*R*<sup>\*</sup>)-5-Метилдигидро-2*H*-спиро[фуран-3,4'-трицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]-ундекан]-2,5'-дион (2.34).**



К раствору этил-4-аллил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.11**, 1.20 г, 4.35 ммоль) в трифторуксусной кислоте (8 мл) по каплям при 25 °С и интенсивном перемешивании добавили трифторметансульфо кислоту (0.13 г, 0.077 мл, 0.87 ммоль), затем выдерживали в течение 48 ч при 25 °С, трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме без нагревания. Остаток разбавляли водой (10 мл), экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.97 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 108–109 °С. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2897, 2852, 1755, 1691.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4.57–4.65 (м, 1H, OCH), 2.69–2.74 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{(HomoAd)}}$ ), 2.50 (дд, 1H,  $^2J=13.0$  Гц,  $^3J=5.7$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (дд, 1H,  $^2J=13.0$  Гц,  $^3J=9.6$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 2.04–2.11 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{(HomoAd)}}$ ), 1.87–2.00 (м, 4H,  $2\text{CH}_2^{\text{(HomoAd)}}$ ), 1.72–1.86 (м, 4H,  $2\text{CH}_2^{\text{(HomoAd)}}$ ), 1.60–1.67 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{(HomoAd)}}$ ), 1.50–1.59 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{(HomoAd)}}$ ), 1.30 (д, 3H,  $^3J=6.2$  Гц,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 213.7 (C=O), 176.1 (COO), 74.5 (OCH), 65.6 (C), 49.5 (CH), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 (CH), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.7 (CH), 26.3 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (248.14): C, 72.55; H, 8.12. Найдено: C, 72.62; H, 8.07.

**Гексагидро-2*H*-7,3*a*,9-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[*b*]фуоро[2,3-*c*]фуран-2,4(3*H*)-дион (2.35).**



Раствор этил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.15**, 0.27 г, 0.86 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к предварительно охлажденной до 0 °С 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.70 г, 0.92 мл, 17.14

ммоль). Реакционную смесь оставляли при 25 °С на 48 ч, слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  отделяли, слой кислоты выливали на измельченный лед (10 г) и полученный раствор оставляли на 5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (5×1 мл), сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.17 г (75%), бесцветные кристаллы с т. разл. 245–250 °С. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 2860, 1784, 1753.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4.96 (псевдодублет, 1H,  $^3J=4.8$  Гц,  $\text{OCH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 3.23–3.27 (д, 1H,  $^2J=17.6$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 2.55–2.60 (д, 1H,  $^2J=17.8$  Гц,  $\text{CH}_2$ ), 2.23–2.27 (м, 1H,  $\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.72–2.14 (м, 9H,  $9\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ), 1.42–1.53 (м, 3H,  $3\text{CH}^{(\text{HomoAd})}$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 179.2 (COO), 173.7 (COO), 89.5 (OC), 84.6 (OCH), 54.7 (C), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 (CH), 29.0 (CH), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 (CH). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (248.10): C, 67.73; H, 6.50. Найдено: C, 67.67; H, 6.52.

Был получен аналогично из этил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.16**, 0.50 г, 1.55 ммоль) и 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3.05 г, 1.66 мл, 31.10 ммоль). Выход: 0.30 г (76%).

Был получен аналогично из этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.17**, 0.45 г, 1.64 ммоль) и 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3.22 г, 1.75 мл, 32.79 ммоль). Выход: 0.18 г (44%).

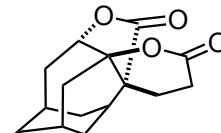
Был получен аналогично из 2-(4-(этоксикарбонил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусной кислоты (**2.22**, 0.35 г, 1.19 ммоль) и 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.34 г, 1.27 мл, 23.80 ммоль). Выход: 0.24 (81%).

Был получен аналогично из этил-4-(2-амино-2-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.24**, 0.25 г, 0.85 ммоль) и 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.67 г, 0.91 мл, 17.00 ммоль). Выход: 0.06 г (28%).

**Рентгеноструктурное исследование гексагидро-2H-7,3a,9-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[b]фуоро[2,3-c]фуран-2,4(3H)-диона (2.35).** Кристаллы выращены из этилацетата, принадлежат к моноклинной сингонии:  $a = 6.6447(2)$  Å,  $b = 11.9625(3)$  Å,  $c = 14.7769(5)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 101.428(2)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1151.29(6)$  Å<sup>3</sup>,  $M = 248.27$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.432$  г/см<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $F(000) = 528$ . Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах  $4.795^\circ \leq \theta \leq 73.083^\circ$ ;

сегмент сферы  $-8 \leq h \leq 7$ ,  $-14 \leq k \leq 14$ ,  $-18 \leq l \leq 12$ . Зарегистрировано 2254 независимых отражений.  $R_1 = 0.0383$  ( $wR_2 = 0.0936$ ) по 2042 отражениям с  $I > 2/\sigma(I)$ .

**Октагидро-8,4а,10-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[2,3]фуоро[3,4-*b*]пиран-2,5-дион (2.36).**



Раствор этил-4-(3-этокси-3-оксопропил)-5-оксотрицикло-[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.20**, 0.36 г, 1.07 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к предварительно охлажденной до 0 °С 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.70 г, 0.92 мл, 17.14 ммоль). Реакционную смесь оставляли при 25 °С на 48 ч, слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  отделяли, слой кислоты выливали на измельченный лед (10 г), экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×3 мл) вытяжки объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель. Остаток перекристаллизовывали из метанола. Выход: 0.22 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 217–218 °С. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2919, 2866, 1766, 1726.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4.74–4.76 (м, 1H, OCH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.51–2.58 (м, 1H, CH), 2.27–2.35 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.12–2.24 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.00–2.04 (м, 3H, 3CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.91–1.99 (м, 4H, 2 $\text{CH}_2$ <sup>(HomoAd)</sup>), 1.82–1.86 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.72–1.78 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ <sup>(HomoAd)</sup>), 1.43–1.52 (м, 3H, 3CH<sup>(HomoAd)</sup>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 178.7 (COO), 169.1 (COO), 89.9 (OC), 88.1 (OCH), 48.4 (C), 39.8 (CH), 36.3 (CH), 35.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 (CH), 28.4 (CH), 27.7 (CH), 27.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 (CH). Вычислено для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$  (262.12): C, 68.69; H, 6.92. Найдено: C, 68.63; H, 6.89.

Был получен аналогично из этил-4-(2-цианоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.21**, 0.84 г, 2.89 ммоль) и 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (5.70 г, 3.08 мл, 57.70 ммоль). Выход: 0.44 г (40%).

Был получен аналогично из 3-(4-(этоксикарбонил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)пропионовой кислоты (**2.23**, 0.45 г, 1.46 ммоль) и 100%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.90 г, 1.57 мл, 29.41 ммоль). Выход: 0.29 г (76%).

Был получен аналогично из этил-4-(3-метокси-3-оксопропил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.19**, 0.38 г, 1.20 ммоль) и

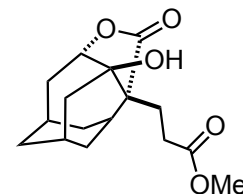
100%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.36 г, 1.28 мл, 24.00 ммоль) после выдерживания в течение 72 ч. Выход: 0.22 г (70%).

**Рентгеноструктурное исследование октагидро-8,4а,10-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[2,3]фуоро[3,4-*b*]пиран-2,5-диона (2.36).**

Кристаллы выращены из метанола, принадлежат к моноклинной сингонии:  $a = 10.4928(9) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.4635(8) \text{ \AA}$ ,  $c = 16.0005(12) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 96.678(2)^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1244.55(19) \text{ \AA}^3$ ,  $M = 248.27$ ,  $\rho_{\text{выч}} = 1.400 \text{ г/см}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $F(000) = 560$ . Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах  $4.242^\circ \leq \theta \leq 63.201^\circ$ ; сегмент сферы  $-12 \leq h \leq 12$ ,  $-8 \leq k \leq 3$ ,  $-18 \leq l \leq 18$ . Зарегистрировано 1981 независимых отражений.  $R_1 = 0.2001$  ( $wR_2 = 0.1039$ ) по 556 отражениям с  $I > 2/\sigma(I)$ .

**Метил-3-(9а-гидрокси-3-оксодекагидро-1,6:4,8-диметаноциклоокта-[*c*]фуран-3а-ил)пропионат (2.37).**

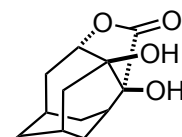
Раствор этил-4-(3-метокси-3-оксопропил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.19, 0.44 г, 1.36 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) добавляли по каплям при интенсивном перемешивании к предварительно охлажденной до 0 °С 100%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2.68 г, 1.46 мл, 27.27 ммоль). Реакционную смесь оставляли при 20 °С на 20 ч, выливали на измельченный лед (10 г), экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3×3 мл), вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.23 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185–186 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3429, 2914, 2866, 1726. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5.24 (с, 1H, OH), 4.45–4.46 (псевдодублет, 1H, <sup>3</sup>J=4.1 Гц, OCH<sup>(HomoAd)</sup>), 3.54 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.67–2.75 (м, 1H, CH<sub>2</sub>COOMe), 2.30–2.39 (м, 1H, CH<sub>2</sub>COOMe), 1.95–2.04 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.83–1.91 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.65–1.80 (м, 5H, 5CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.59–1.62 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.33–1.47 (м, 3H, 3CH<sup>(HomoAd)</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-*d*<sub>6</sub>): 180.5 (COO), 174.2 (COOMe), 89.5 (OCH), 78.6 (COH), 52.1 (C), 51.7 (OCH<sub>3</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH), 24.7 (CH<sub>2</sub>). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (262.12): C, 65.29; H, 7.53. Найдено: C, 65.34; H, 7.49.



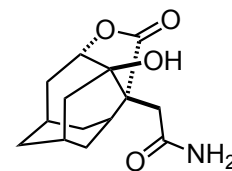
### Общая методика аммонолиза лактонов 2.33, 2.35, 2.36.

Абсолютный этанол насыщали аммиаком путем пропускания тока сухого аммиака при 0 °С и хранили полученный раствор в холодильнике в герметически закрытой таре. На дно реакционного сосуда с закручивающейся пробкой, предварительно охлажденного до -10 °С, помещали соответствующий лактон (2.33, 2.35 или 2.36), затем добавляли ранее приготовленный насыщенный раствор аммиака в абсолютном этаноле, после чего плотно закрывали пробкой и оставляли на 40 ч при 25 °С. Растворитель отгоняли, полученные кристаллы перекристаллизовывали.

**3а,9а-Дигидроксиоктагидро-1,6:4,8-диметаноциклоокта[с]фуран-3(1H)-он (2.38)** был получен из гексагидро-4H-7,3а,9- (эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[2,3]фууро[3,4-d][1,3,2]-диоксатиол-4-он-2,2-диоксида (2.33, 0.28 г, 1.00 ммоль) и насыщенного раствора аммиака в этаноле (3 мл). После отгонки этанола осадок промывали водой и сушили на воздухе, перекристаллизовывали из метанола. Выход: 0.19 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 179–180 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3215, 2906, 2868, 1788. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 5.99 (уш. с, 1H, OH), 4.41–4.43 (дд, 1H, <sup>2</sup>J=1.8 Гц, 4.8 Гц, CH-O), 3.32–3.40 (уш. с, 1H, OH), 2.10–2.13 (м, 1H, CH), 1.78–2.05 (м, 7H, 3CH<sub>2</sub>+CH), 1.62–1.72 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31–1.47 (м, 3H, CH<sub>2</sub>+CH). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 173.4 (COO), 87.5 (OCH), 86.4 (COH), 77.1 (COH), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH), 27.5 (CH). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (224.10): C, 64.27; H, 7.19. Найдено: C, 64.34; H, 7.15.

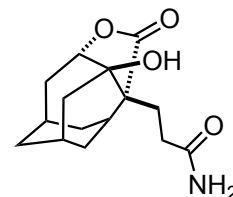


**9а-Гидрокси-3-оксооктагидро-1,6:4,8-диметаноциклоокта[с]фуран-3а(3H)-ил)ацетамид (2.39)** был получен из гексагидро-2H-7,3а,9-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[b]фууро[2,3-c]фуран-2,4(3H)-диона (2.35, 0.25 г, 1.00 ммоль) и насыщенного раствора аммиака в этаноле (3 мл). Выход: 0.23 г (93%), бесцветные кристаллы, т. пл. 222–223 °С (ацетон). ИК (см<sup>-1</sup>): 3332, 3064, 2916, 1757, 1676, 1627. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.81 (с, 1H, NH), 7.31 (с, 1H, NH), 6.87 (с, 1H, OH), 4.55 (псевдодублет, 1H, <sup>3</sup>J=3.9 Гц, OCH), 2.76–2.79 (д, 1H, <sup>2</sup>J=15.6 Гц, CH<sub>2</sub>), 2.35 (д, 1H,



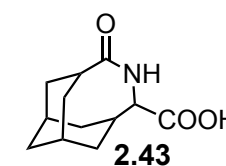
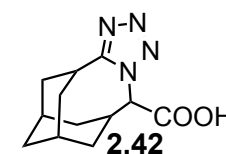
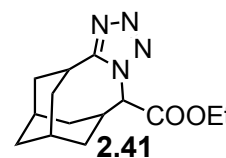
$^2J=15.6$  Гц, CH<sub>2</sub>), 1.93–2.01 (м, 1H, CH), 1.74–1.92 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.60–1.69 (м, 3H, CH<sub>2</sub>+CH), 1.45–1.52 (м, 1H, CH), 1.36–1.43 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 180.0 (COO), 175.7 (CONH<sub>2</sub>), 91.0 (OCH), 77.5 (COH), 53.2 (C), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH), 27.4 (CH). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (265.13): C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28. Найдено: C, 63.29; H, 7.26; N, 5.23.

**9a-Гидрокси-3-оксооктагидро-1,6:4,8-диметаноциклоокта[с]фуран-3a(3H)-ил)пропанамид (2.40)** был получен из октагидро-8,4a,10-(эпипропан[1,2,3]триил)циклогепта[2,3]фууро[3,4-b]пиран-2,5-диона (**2.36**, 0.26 г, 1.00 ммоль) и насыщенного раствора аммиака в этаноле (3 мл). Выход: 0.22 г (79%), бесцветные кристаллы, т. пл. 167–168 °С (ацетон). ИК (см<sup>-1</sup>): 3435, 3348, 3265, 3223, 2929, 2855, 1737, 1654, 1624. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.23 (с, 1H, NH), 6.65 (с, 1H, NH), 5.16 (с, 1H, OH), 4.44 (псевдодублет, 1H, <sup>3</sup>J=4.3 Гц, OCH), 2.43–2.52 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04–2.13 (м 1H, CH), 1.80–2.01 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.61–1.81 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.38–1.50 (м, 2H, 2CH), 1.31–1.35 (м, 1H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 180.7 (COO), 175.2 (CONH<sub>2</sub>) 89.4 (OCH), 78.7 (COH), 52.1 (C), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH), 25.0 (CH<sub>2</sub>). Вычислено для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> (279.15): C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01. Найдено: C, 64.42; H, 7.53; N, 4.94.



**Взаимодействие этил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3) с азидом натрия в среде серной кислоты.**

К смеси этил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.90 г, 3.8 ммоль), 96%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 мл) при температуре не более 25 °С и интенсивном перемешивании порциями добавляли NaN<sub>3</sub> (1.26 г, 19.3 ммоль). После добавления всего количества NaN<sub>3</sub> смесь дополнительно перемешивали в течение 7 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат сливали в отдельную емкость, полученный осадок



**5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-6,10:8,12-**



диметанотетразоло[1,5-*a*]азецин-5-карбоновой кислоты (2.42) промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из  $\text{CH}_3\text{CN}$  Выход: 0.18 г (22%), бесцветные кристаллы с т. разл. 148–150 °С. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3314, 2918, 1732, 1456.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 13.60 (уш. с, 1H, COOH), 5.58 (д, 1H, CH,  $^3J=5.8$  Гц), 3.91 (псевдотриплет, 1H,  $^3J=8.9$  Гц, CH), 2.91–2.97 (м, 1H, CH), 1.94–2.26 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.88 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.57 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.49–1.53 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.32–1.36 (м, 1H, CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 170.9 (COOH), 159.1 (C=N), 67.9 (CH-N), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 27.2 (CH), 24.9 (CH), 24.3 (CH), 23.7 (CH). Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  (248.29): C, 58.05; H, 6.50; N, 22.57. Найдено: C, 58.11; H, 6.54; N, 22.53.

Полученный ранее фильтрат выливали на измельченный лед (20 г), нейтрализовали с помощью сухого  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (5×1 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток растворяли в этилацетате, охлаждали и отфильтровывали

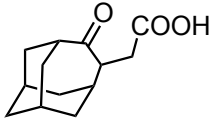
**этил-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-6,10:8,12-диметанотетразоло[1,5-*a*]азецин-5-карбоксилат (2.41).** Выход: 0.60 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 99-100 °С (этилацетат). ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2935, 1745, 1448.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 5.76 (д,  $^3J=6.0$  Гц, 1H, CHN), 4.16 (к, CH<sub>2</sub>,  $^3J=7.1$  Гц, 2H), 3.90–3.95 (м, 1H, CH), 2.91–2.98 (м, 1H, CH), 2.06–2.28 (м, 3H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.94–2.02 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.85–1.90 (м, 2H, 2CH), 1.34–1.60 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.16 (т,  $^3J=7.1$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 169.4 (COO), 159.3 (CON), 67.6 (CH), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 27.6 (CH), 24.9 (CH), 24.3 (CH), 23.7 (CH), 14.4 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  (276.34): C, 60.85; H, 7.30; N, 20.28. Найдено: C, 60.92; H, 7.34; N, 20.27.

Маточный раствор концентрировали на роторном испарителе, остаток растворяли в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, получая **6-оксо-5-азатрицикло[5.3.1.1<sup>3,9</sup>]додекан-4-карбоновую кислоту (2.43).** Выход: 0.08 г (9%), бесцветные кристаллы с т. разл. 191–195 °С ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ). ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3165, 3051, 2910, 1699, 1620, 1454.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.;  $\text{DMSO-d}_6$ ): 12.86 (уш. с, 1H, COOH), 6.67 (уш. с, 1H, NH), 3.92 (дд, 1H,  $^3J=3.4, 5.5$  Гц, CH), 2.75–2.81 (м, 1H,

CH), 2.59–2.64 (м, 1H, CH), 1.99–2.90 (м, 1H, CH), 1.83–1.91 (м, 3H, CH<sub>2</sub>+CH), 1.60–1.77 (м, 5H, 2CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.41–1.44 (м, 3H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 178.6 (COOH), 174.5 (CON), 62.5 (CH), 37.8 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (2CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH), 25.0 (CH), 24.6 (CH). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (223.27): C, 64.55; H, 7.67; N, 6.27. Найдено: C, 64.49; H, 7.71; N, 6.24.

**Рентгеноструктурное исследование этил-5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-6,10:8,12-диметанотетразоло[1,5-а]азецин-5-карбоксилата (2.41).** Кристаллы выращены из этилацетата, принадлежат к моноклинной сингонии:  $a = 8.5785(2)$  Å,  $b = 10.1052(3)$  Å,  $c = 15.9587(4)$  Å,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 96.347^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1374.94(6)$  Å<sup>3</sup>,  $M = 276.34$ ,  $\rho_{\text{выч}} = 1.400$  г/см<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $F(000) = 592$ . Сбор дифракционных данных осуществлен в пределах  $5.188^\circ \leq \theta \leq 72.713^\circ$ ; сегмент сферы  $-6 \leq h \leq 10$ ,  $-12 \leq k \leq 12$ ,  $-19 \leq l \leq 19$ . Зарегистрировано 2689 независимых отражений.  $R_1 = 0.0667$  ( $wR_2 = 0.1862$ ) по 2371 отражениям с  $I > 2/\sigma(I)$ .

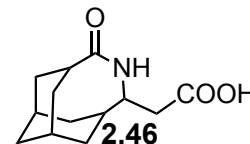
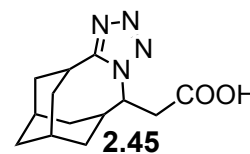
**2-(5-Оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусная кислота (2.44)**

Раствор (5-(этоксикарбонил)-4-оксогомоадамантан-5-ил)уксусной кислоты (**2.22**, 0.31 г, 1.05 ммоль) в смеси 3%-й  H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 мл) и ледяной CH<sub>3</sub>COOH (1 мл) нагревали при кипении в течение 40 ч, концентрировали с использованием роторного испарителя, остаток разбавляли водой (1 мл), оставляли кристаллизоваться. После выпадения осадка маточный раствор доводили до pH = 3 сухим NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (2×5 мл), экстракт промывали водой (2×2 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняли растворитель, сухой остаток перекристаллизовывали из воды, осадки объединяли. Выход 0.09 г (31%), бесцветные кристаллы, т. пл. 118-120 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3100, 2906, 2852, 1724, 1660, 1444. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 12.05 (с, 1H, OH), 2.85–2.88 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.57–2.65 (м, 2H, CH<sub>2</sub>COOH), 2.04–2.12 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.97–2.02 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.73–1.90 (м, 7H, 7CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.53–1.61 (м, 3H, 3CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.40–1.43 (м, 2H, 2CH<sup>(HomoAd)</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 216.5 (C=O), 174.3 (COOH), 53.8 (CH), 48.0 (CH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 31.5

(CH), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH), 26.6 (CH). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (222.28): C, 70.24; H, 8.16. Найдено: C, 70.32; H, 8.12.

**Взаимодействие 2-(5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусной кислоты (2.44) с азидом натрия в среде серной кислоты.**

К раствору 2-(5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусной кислоты (2.44, 0.20 г, 0.9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) при 0 °С медленно вливали 96%-ую H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 мл). Далее при температуре 5 °С к реакционной смеси небольшими порциями добавляли NaN<sub>3</sub> (0.15 г, 2.25 ммоль). Смесь перемешивали при 25 °С в течение



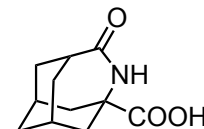
10 ч, затем выливали на измельченный лед (10 г). Выпавший осадок отфильтровывали, растворяли в 5 %-ом растворе KOH (1 мл), фильтровали, щелочной раствор доводили до pH = 7 с помощью 15%-й HCl, выпавший осадок **2-(5,6,7,8,9,10,11,12-октагидро-6,10:8,12-диметанотетразоло[1,5-а]азецин-5-ил)-уксусной кислоты (2.45)** отфильтровывали, сушили на воздухе. Выход: 0.11 г (47 %), серые кристаллы, т. пл. 263–264 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3290, 2904, 2860, 1710, 1442. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 12.04 (с, 1H, COOH), 4.91 (псевдоквартет, 1H, <sup>3</sup>J=6.4 Гц, NCH), 3.90 (т, 1H, CHC=N, <sup>3</sup>J=8.7 Гц), 2.92–3.00 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>COOH, <sup>2</sup>J=16.0 Гц, <sup>3</sup>J=5.7 Гц), 2.78–2.86 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>COOH, <sup>2</sup>J=16.0 Гц, <sup>3</sup>J=7.1 Гц), 2.51–2.60 (м, 1H, CH), 2.16–2.30 (м, 1H, CH), 2.01–2.10 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.71–1.98 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.42–1.66 (м, 5H, CH). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 172.2 (COOH), 158.5 (C=N), 63.9 (CHCH<sub>2</sub>COOH), 41.6 (CH<sub>2</sub>COOH), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH), 24.3 (CH), 24.0 (CH). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (262.31): C, 59.53; H, 6.92; N, 21.36. Найдено: C, 59.44; H, 6.84; N, 21.32.

Органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5×1 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата, получая **2-(6-оксо-5-азатрицикло[5.3.1.1<sup>3,9</sup>]додекан-4-ил)уксусную кислоту (2.46)**. Выход: 0.63 г (26 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 179–180 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3271, 2906, 2858, 1693, 1625, 1442. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 12.34 (с, 1H, COOH), 6.64 (уш. с, 1H, NH), 2.73–2.80 (м, 1H, CHCH<sub>2</sub>COOH),

2.52–2.58 (дд, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ,  $^2J=16.3$  Гц,  $^3J=6.4$  Гц), 2.26–2.36 (дд, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ,  $^2J=16.3$  Гц,  $^3J=7.6$  Гц), 1.68–2.05 (м, 9H,  $3\text{CH}_2+3\text{CH}$ ), 1.52–1.61 (м, 3H,  $\text{CH}_2+\text{CH}$ ), 1.40–1.50 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 178.6 (COOH), 173.3 (CONH), 57.1 (CHNH), 42.5 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{COOH}$ ), 38.1 (CH), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 (CH), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 (CH), 24.9 (CH). Вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (237.30): C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90. Найдено: C, 65.84; H, 8.01; N, 5.83.

### 5-Оксо-4-азатрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-3-карбоновая кислота (2.48).

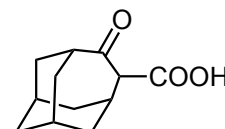
К 96%-й  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 мл) при 0 °С при перемешивании добавили раствор 2-оксоадамантан-1-карбоновой кислоты (2.47, 0.5 г, 2.58 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (3 мл), затем порциями вносили  $\text{NaN}_3$  (0.84 г, 12.88 ммоль) при интенсивном перемешивании и температуре не более 5 °С. Смесь оставляли на 20 ч при перемешивании и 25 °С, затем выливали на 25 г измельченного льда и оставляли при 10 °С на 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции среды. Выход: 0.28 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 233–234 °С. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3353, 3265, 2925, 2888, 2925, 1727, 1704, 1604, 1442, 1209.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 10.11 (уш. с., 1H, COOH), 6.80 (с, 1H, NH), 2.16–2.20 (м, 2H, 2CH), 2.02–2.11 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.62–1.86 (м, 8H, 4 $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 178.1 (C=O), 176.2 (C=O), 57.0 (C), 41.2 (CH), 39.5 (2 $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 (2 $\text{CH}_2$ ), 26.5 (2CH). Вычислено для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  (209.25): C, 63.14; H, 7.23; N, 6.69. Найдено: C, 63.02; H, 7.28; N, 6.61.



## 3.6 $\beta$ -Кетозфиры гомоадамантанового ряда в реакциях с нуклеофильными агентами

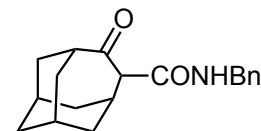
### 5-Оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоновая кислота (2.30).

Раствор этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 1.00 г, 4.24 ммоль) в смеси этанол-вода (20 мл/10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 24 ч, затем доводили до pH = 5 с помощью 35%-й HCl, выпавший осадок отфильтровывали. Выход 0.65 г (74%).



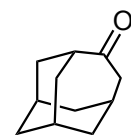
***N*-Бензил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксамид (2.49).**

Смесь этил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 0.50 г, 2.1 ммоль) и бензиламина (1.13 г, 1.148 мл, 10.6 ммоль) нагревали при кипении в течение 12 ч, выпавший осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и перекристаллизовывали из этанола. Выход: 0.42 г (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 165–167 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3278, 3061, 2906, 2848, 1691, 1653, 1631. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 8.38 (т, 1H, <sup>3</sup>J=6.2 Гц, NH), 7.16–7.33 (м, 5H, CH<sub>Ar</sub>), 4.25 (д, 2H, <sup>3</sup>J=6.2 Гц, CH<sub>2</sub>), 3.43 (д, 1H, <sup>3</sup>J=2.7 Гц, CH), 2.59 (псевдотриплет, 1H, <sup>3</sup>J=6.2 Гц, CH), 2.15–2.22 (м, 1H, CH), 1.96–2.10 (м, 2H, 2CH), 1.80–1.95 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.67–1.78 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.50–1.66 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 213.4 (C=O), 171.3 (CONH), 139.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.8 (2CH<sup>Bn</sup>), 127.6 (2CH<sup>Bn</sup>), 127.3 (CH<sup>Bn</sup>), 64.2 (CH), 49.3 (CH), 42.5 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH), 26.83 (CH), 26.81 (CH). Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (297.40): C, 76.74; H, 7.80; N, 4.71. Найдено: C, 76.81; H, 7.83; N, 4.78.

**Гомоадамантан-4-он (2.1).**

Метод №1.

Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.23 ммоль), 5%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 мл) и ледяной уксусной кислоты (5 мл) нагревали при кипении в течение 60 ч. Продукт экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (4×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Выход: 0.44 г (64%).



Метод №2.

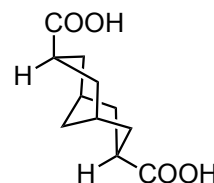
Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.23 ммоль) с NaOH (5 г, 0.125 моль) в этаноле (10 мл) нагревали при кипении в течение 60 ч, растворитель отгоняли на роторном испарителе, добавляли воду (10 мл), доводили до pH = 2 с помощью 96%-й H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, полученную эмульсию экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (4×5 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход: 0.47 г (68%).

## Метод №3.

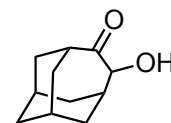
Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.00 г, 4.23 ммоль) и бензиламина (0.95 г, 0.97 мл, 8.90 ммоль) в ДМФА (3 мл) в атмосфере аргона нагревали при 130 °С в течение 30 ч, затем охлаждали до 0 °С, выпавший осадок отфильтровывали, промывали ДМФА (3 мл), получая 0.97 г *N,N'*-дибензилмочевины. К фильтрату добавляли 20 мл ледяной воды, полученную эмульсию экстрагировали петролейным эфиром (4×5 мл), органические вытяжки объединяли, промывали водой (2×3 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из этилового спирта. Выход: 0.51 г (73%).

**эндо,эндо-Бицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновая кислота (2.50).**

К смеси этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.3**, 1.10 г, 4.7 ммоль), 30%-й H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (10 мл) при перемешивании добавляли порциями КОН (1.04 г, 18.6 ммоль), затем перемешивали при 30 °С до полной гомогенизации (30 ч). После разбавления водой (5 мл) щелочной раствор однократно промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл), затем доводили до pH = 3 с помощью 15%-й HCl. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.72 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 179–180 °С (лит. т. пл. 180–181 °С [326]). ИК (см<sup>-1</sup>): 2927, 2910, 1683, 1257, 1224.

**5-Гидрокситрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-он (2.51).**

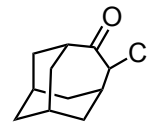
Раствор этил-4-гидрокси-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.5**, 1.00 г, 6.58 ммоль) в этаноле (10 мл) и 50%-м NaOH (1 мл) перемешивали в течение 6 ч при 25 °С, растворитель удаляли на роторном испарителе, к остатку добавляли 50%-ую H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл), оставляли на 2 ч при 25 °С при перемешивании, осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилацетата. Выход 0.14 г (20%), бесцветные кристаллы с т. разл. 82-89 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2902, 2877, 2850, 1687, 1444, 1083, 460. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.54 (с, 1H, OH), 4.04 (с, 1H, CHOH), 1.39–2.60 (м, 13H, 3CH+5CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 216.5 (C=O), 80.7 (CHO), 45.7 (CH), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>),



34.5 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH), 26.4 (CH). Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (180.25): C, 73.30; H, 8.95. Найдено: C, 73.24; H, 8.89.

**5-Хлортрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-он (2.52).**

Метод №1.



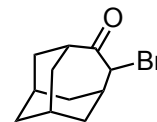
К раствору этил-4-хлор-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.6**, 0.35 г, 1.29 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили NaOH (0.08 г, 2 ммоль) и выдерживали при 25 °С в течение 40 ч, затем растворитель удаляли на ротормном испарителе, остаток разбавляли водой (10 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (5×2 мл), вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир). Выход: 0.16 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 170–171 °С (петролейный эфир). *R<sub>f</sub>* = 0.23, петролейный эфир. ИК (см<sup>-1</sup>): 2914, 2856, 1706, 1444. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.47 (д, 1H, <sup>3</sup>J=2.5 Гц, CHCl), 2.90 (псевдотриплет, 1H, <sup>3</sup>J=6.2 Гц, CH), 1.60–2.40 (м, 13H, 3CH+5CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 209.8 (C=O), 69.0 (CHCl), 47.4 (CH), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH), 26.2 (CH). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>3</sub> (198.69): C, 66.50; H, 7.61; Cl, 17.84. Найдено: C, 66.59; H, 7.68; Cl, 17.89.

Метод №2.

К раствору этил-4-хлор-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.6**, 0.35 г, 1.29 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили NaNH<sub>2</sub> (0.25 г, 49.2 ммоль) и выдерживали при УЗ-облучении в течение 60 ч, затем растворитель удаляли на ротормном испарителе, остаток разбавляли водой (10 мл), экстрагировали диэтиловым эфиром (5×2 мл), вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир). Выход: 0.17 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 168–169 °С (петролейный эфир).

**5-Бромтрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-он (2.53).**

Метод №1.



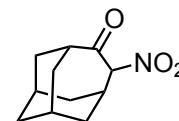
Смесь этил-4-бром-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.7, 0.5 г, 2.59 ммоль) и 50%-го раствора NaOH (0.5 мл) в этаноле (6 мл) нагревали при кипении в течение 6 ч, растворитель отгоняли на ротормном испарителе, к остатку добавляли воду (7 мл), доводили до pH = 4, нагревали в течение 6 ч при кипении, охлаждали, экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Выход: 0.18 г (48%), бесцветные кристаллы с 141-144 °С (лит. т. пл. 146-147 °С [110]). ИК (см<sup>-1</sup>): 2916, 2856, 1702, 1444.

Метод №2.

К раствору этил-4-бром-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.7, 0.5 г, 2.59 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaNH<sub>2</sub> (0.40 г, 10.6 ммоль), выдерживали течение 40 ч при УЗ-облучении, после чего растворитель отгоняли на ротормном испарителе, к остатку добавляли воду (7 мл), доводили до pH = 4, экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Выход: 0.20 г (53%), бесцветные кристаллы с т. пл. 141-143 °С. (лит. т. пл. 146-147 °С [107]).

**5-Нитро[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-он (2.54).**

Смесь этил-4-нитро-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.9, 0.5 г, 1.8 ммоль) и KOH (0.14 г, 2.5 ммоль) в этаноле (5 мл) нагревали при кипении в течение 1 ч, затем отгоняли растворитель на ротормном испарителе, разбавляли водой (5 мл), нейтрализовали 15%-ом HCl. Полученную смесь экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5×3 мл), вытяжки объединяли, промывали водой, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли на ротормном испарителе, полученное масло растворяли в 2 мл ацетона. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали ледяным ацетоном. Выход: 0.24 г (64%), бесцветные кристаллы, т. пл. 151–152 °С (ацетон). ИК (см<sup>-1</sup>): 2933, 2918, 2879, 1716, 1560, 1543, 1448, 1369.

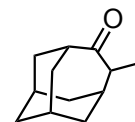




$^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d6): 5.99 (с, 1H, CH), 2.73–2.77 (м, 1H, CH), 2.55–2.58 (м, 1H, CH), 1.80–2.03 (м, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.76–1.86 (м, 1H, CH), 1.54–1.68 (м, 3H, CH<sub>2</sub>+CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d6): 205.5 (C=O), 98.9 (CH), 46.7 (CH), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH), 26.2 (CH). Вычислено для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (209.25): C, 63.14; H, 7.23; N, 6.69. Найдено: C, 63.20; H, 7.25; N, 6.65.

### 5-Метилтрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-он (2.55).

Метод №1.



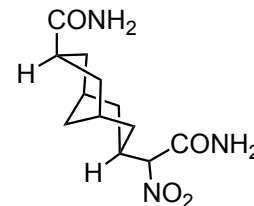
Смесь этил-4-метил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.10, 1.00 г, 4 ммоль) и NaOH (0.46 г, 12 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали при кипении в течение 50 ч, смесь охлаждали, концентрировали с использованием роторного испарителя, разбавляли водой (10 мл), доводили до pH = 3 с помощью 15%-й HCl, экстрагировали петролейным эфиром (3×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Выход: 0.30 г (43%), желтые кристаллы, т. пл. 97-98 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2902, 2852, 1693, 1444.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d6): 2.72 (псевдотриплет, 1H,  $^3J=6.0$  Гц, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.47 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.54–2.15 (м, 13H, 5CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+3CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.15 (д, 3H,  $^3J=7.2$  Гц CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d6): 219.8 (C=O), 51.7 (CH), 48.9 (CH), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH), 26.9 (CH), 17.5 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O (178.28): C, 80.85; H, 10.18. Найдено: C, 80.82; H, 10.13.

Метод №2.

Смесь этил-4-метил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.10, 0.80 г, 3.2 ммоль) и NaNH<sub>2</sub> (0.61 г, 16 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) выдерживали в течение 48 ч при УЗ-облучении и температуре не более 40 °С. Затем удаляли растворитель при помощи роторного испарителя, к остатку добавляли воду (7 мл), экстрагировали петролейным эфиром (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный

эфир:ацетон, 20:1). Выход: 0.30 г (64%), желтые кристаллы с т. пл. 99–100 °С.  $R_f$  = 0.21, петролейный эфир.

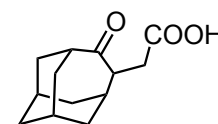
**эндо,эндо-(2-Амино-1-нитро-2-оксоэтил)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксамид (2.56).**



Раствор этил-4-нитро-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.9**, 0.50 г, 1.78 ммоль) в абсолютном этаноле, насыщенном аммиаком (5 мл), выдерживали при 5 °С в течение 64 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, очищали перекристаллизацией из этилацетата. Выход: 0.21 г (38%), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–155 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3477, 3365, 3147, 2877, 2858, 1687, 1649, 1548, 1471, 1415, 1240. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.96 (с, 1H, NH), 7.66 (с, 1H, NH), 7.19 (с, 1H, NH), 6.62 (с, 1H, NH), 4.88 (д, 1H, <sup>3</sup>J=10.3 Гц, CHNO<sub>2</sub>), 3.89–4.10 (м, 1H, CHCO), 2.34–2.42 (м, 1H, CH), 1.99–2.10 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.92–1.98 (м, 1H, CH), 1.56–1.81 (м, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 1.40–1.48 (м, 1H, CH), 1.12–1.25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 178.3 (C=O), 164.5 (C=O), 94.7 (CHNO<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH), 23.6 (CH). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (269.30): C, 53.52; H, 7.11; N, 15.60. Найдено: C, 53.44; H, 7.16; N, 15.52.

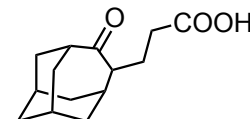
**2-(5-Оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусная кислота (2.44).**

К раствору этил-4-(2-этокси-2-метил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.16**, 1.00 г, 3.11 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли NaNH<sub>2</sub> (0.59 г, 15.6 ммоль), затем выдерживали при УЗ-облучении в атмосфере аргона в течение 40 ч, растворитель отгоняли, остаток разбавляли 20 мл воды, полученный раствор промывали петролейным эфиром (2×5 мл), доводили до pH = 3 с помощью 35%-й HCl, полученную эмульсию экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>:этанол, 20:1). Выход: 0.47 (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 118–120 °С.



Была получена аналогично из этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.20**, 1.00 г, 3.63 ммоль) и NaNH<sub>2</sub> (98%, 0.69 г, 18.2 ммоль) в ТГФ (20 мл). Выход: 0.35 г (44%).

**3-(5-Оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)пропионовая кислота (2.57).**

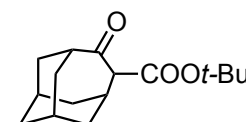


К раствору этил-4-(2-этокси-2-оксоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.16**, 1.00 г, 2.98 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) добавляли NaNH<sub>2</sub> (0.57 г, 14.9 ммоль), затем выдерживали при УЗ-облучении в атмосфере аргона в течение 50 ч, растворитель отгоняли, остаток разбавляли водой (20 мл), полученный раствор промывали петролейным эфиром (2×5 мл), доводили до pH = 5 с помощью 35%-й HCl, полученную эмульсию экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>). Выход: 0.59 г (84%). Бесцветная вязкая жидкость. ИК (см<sup>-1</sup>): 3047, 2908, 2852, 1704, 1687, 1450, 1429, 1415. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 11.98 (уш. с, 1H, OH), 2.55 (псевдотриплет, 1H, <sup>3</sup>J=6.2 Гц, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.28–2.33 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>), 2.21–2.28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>COOH), 1.97–2.04 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.70–1.91 (м, 7H, 3CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.49–1.61 (м, 5H, 2CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.35–1.44 (м, 1H, CH<sup>(HomoAd)</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 217.8 (C=O), 174.9 (COOH), 55.8 (CH), 48.8 (CH), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH), 26.9 (CH), 26.8 (CH), 26.7 (CH<sub>2</sub>). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (236.31): C, 71.16; H, 8.53. Найдено: C, 71.23; H, 8.56.

Была получена аналогично из этил-4-(2-цианоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.17**, 1.00 г, 3.46 ммоль) и NaNH<sub>2</sub> (0.57 г, 14.9 ммоль) в ТГФ (20 мл). Выход: 0.46 г (56%).

**трет-Бутил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (2.58).**

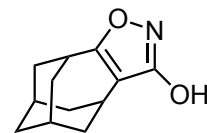
К раствору 5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоновой кислоты (**2.30**, 0.5 г, 2.12 ммоль) в безводном



бензоле (5 мл) при 5 °С и при интенсивном перемешивании по каплям добавляли оксалилхлорид (0.20 мл, 0.29 г, 2.33 ммоль) и оставляли при перемешивании в течение 20 ч, затем при 0 °С по каплям прибавляли смесь *трет*-бутанола (0.016 г, 0.020 мл, 2.33 ммоль), триэтиламина (0.43 г, 0.59 мл, 4.24 ммоль) в безводном бензоле (5 мл), вновь оставляли при перемешивании на 1 ч, после чего смесь выливали на измельченный лед (20 г), органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали бензолом (5×3 мл), органические вытяжки объединяли, промывали водой (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли на роторном испарителе. Выход: 0.47 г (86%), бесцветная вязкая жидкость. ИК (см<sup>-1</sup>): 2908, 2852, 1728, 1695, 1632, 1629, 1444, 1301, 1136. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 12.88 (уш. с, 1H, OH<sup>(енол)</sup>), 3.42 (д, 1H, α-CH<sup>(кетон)</sup>, <sup>3</sup>J=3.0 Гц), 2.88–2.92 (м, 1H, CH<sup>(енол)</sup>), 2.57–2.61 (м, 1H, CH<sup>(кетон)</sup>), 2.45–2.47 (м, 2H, 2CH<sup>(енол+кетон)</sup>), 2.33–2.34 (м, 1H, CH<sup>(енол)</sup>), 2.15–2.20 (м, 1H, CH<sup>(кетон)</sup>), 1.43–2.02 (м, 1H, CH<sub>2</sub><sup>(кетон)</sup>+CH<sup>(кетон)</sup>+CH<sub>2</sub><sup>(енол)</sup>+CH<sup>(енол)</sup>), 1.41 (с, 9H, CH<sub>3</sub><sup>t-Bu(енол)</sup>), 1.36 (с, 9H, 3CH<sub>3</sub><sup>t-Bu(кетон)</sup>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 211.9 (C=O<sup>(кетон)</sup>), 183.7 (COH<sup>(енол)</sup>), 173.2 (COOH), 170.7 (COOH), 107.2 (C<sup>(енол)</sup>), 81.4 (C<sup>t-Bu(енол)</sup>), 81.1 (C<sup>t-Bu(кетон)</sup>), 64.7 (CH<sup>(кетон)</sup>), 49.8 (CH<sup>(енол)</sup>), 48.9 (CH<sup>(кетон)</sup>), 37.9 (CH<sub>2</sub><sup>(кетон)</sup>), 37.2 (CH<sub>2</sub><sup>(енол)</sup>), 35.6 (CH<sub>2</sub><sup>(енол)</sup>), 35.2 (CH<sub>2</sub><sup>(кетон)</sup>), 34.9 (2CH<sub>2</sub><sup>(енол)</sup>), 32.7 (CH<sub>2</sub><sup>(кетон)</sup>), 31.9 (CH<sub>2</sub><sup>(енол)</sup>), 31.8 (CH<sub>2</sub><sup>(кетон)</sup>), 31.7 (CH<sub>2</sub><sup>(кетон)</sup>), 30.0 (CH<sup>(кетон)</sup>), 28.4 (CH<sup>(кетон)</sup>), 28.9 (3CH<sub>3</sub><sup>t-Bu(кетон)</sup>), 27.9 (2CH<sup>(енол)</sup>), 27.7 (3CH<sub>3</sub><sup>t-Bu(енол)</sup>), 27.1 (CH<sup>(енол)</sup>), 27.0 (CH<sup>(енол)</sup>), 26.8 (CH<sup>(кетон)</sup>), 26.7 (CH<sup>(кетон)</sup>). Соотношение кето- и енольной формы по данным <sup>1</sup>H ЯМР спектра: ~ 1:1 Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> (264.37): C, 72.69; H, 9.15. Найдено: C, 72.76; H, 9.19.

**5,6,7,8,9,10-Гексагидро-4H-4,8:6,10-диметаноциклонона[d]изоксазол-3-ол (2.59).**

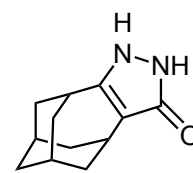
К суспензии гидрохлорида гидроксиламина (0.88 г, 12.7 ммоль) в абсолютном этаноле (15 мл) добавили 5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат (**2.3**, 1.00 г, 4.2 ммоль) и CH<sub>3</sub>COONa (1.04 г, 12.7 ммоль). Полученную смесь нагревали при кипении в течение 12 ч, затем охлаждали и отфильтровывали. Растворитель отгоняли на



роторном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход: 0.72 г (83%), бесцветные кристаллы с т. разл. 259–261 °С. ИК ( $\text{см}^{-1}$ ): 2899, 2845, 1649, 1639, 1552, 1510, 1421.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 11.96 (уш. с, 1H, OH), 2.53–2.60 (м, 2H, 2CH), 2.03–2.10 (м, 2H, 2CH), 1.88–1.95 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80–1.86 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66–1.72 (м, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1.51–1.54 (м, 2H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 173.7 (COH), 169.5 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{O}$ ), 102.33 ( $\underline{\text{C}}=\text{CO}$ ), 35.8 (2 $\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 (CH), 28.6 (2CH), 25.6 (CH). Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  (205.26): C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Найдено: C, 70.29; H, 7.41; N, 6.87.

**1,4,5,6,7,8,9,10-Октагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона[с]пиразол-3(2H)-он (2.60).**

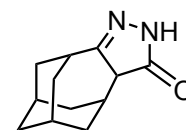
Смесь этил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 0.50 г, 1 ммоль) и гидразин-гидрата (10 мл)



нагревали при кипении в течение 0.5 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.41 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 285–286 °С. ИК ( $\text{см}^{-1}$ ): 3352, 3226, 2904, 2891, 1608.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 10.08 (уш. с, 2H, 2NH), 2.68–2.69 (м, 2H, 2CH), 2.04 (м, 2H, 2CH), 1.80–1.88 (м, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1.53–1.70 (м, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 156.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 151.5 ( $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{NH}$ ), 108.8 ( $\underline{\text{C}}=\text{CNH}$ ), 36.7 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 (2 $\text{CH}_2$ ), 34.6 (2 $\text{CH}_2$ ), 30.7 (CH), 29.1 (2CH), 25.7 (CH). Вычислено для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (204.27): C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71. Найдено: C, 70.62; H, 7.93; N, 13.74.

**3a,4,5,6,7,8,9,10-Октагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона[с]пиразол-3(2H)-он (2.61).**

Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-

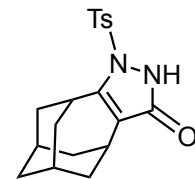


карбоксилата (2.3, 0.8 г, 3.4 ммоль), тозилгидразида (0.63 г, 3.4 ммоль) и  $\text{ZnCl}_2$  (0.06 г, 0.5 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали при кипении с насадкой Дина-Старка в течение 25 ч. Полученную суспензию отфильтровывали, концентрировали с использованием роторного испарителя до половины исходного объема, затем оставляли на 30 ч при 25 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.42 г (57%), бесцветные кристаллы, т. пл. 185–186 °С. ИК ( $\text{см}^{-1}$ ): 3495, 2902, 1718, 1691.  $^1\text{H}$

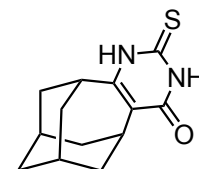
ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.69 (уш. с, 1H, NH), 3.15–3.17 (д,  $^3J=6.4$  Гц, 1H, CH), 2.00–2.92 (м, 2H, 2CH), 1.70–1.94 (м, 8H, 3CH<sub>2</sub>+2CH), 1.46–1.50 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.29–1.37 (м, 1H, CH), 1.17–1.25 (м, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.07–1.11 (м, 1H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 178.3 (C=O), 171.1 (C=N), 58.4 (CH), 35.0 (CH), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH), 24.1 (CH). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (204.27): C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71. Найдено: C, 70.62; H, 7.93; N, 13.74.

**1-Тозил-1,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона[с]-пиразол-3(2H)-он (2.62).**

Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 0.5 г, 2.1 ммоль), тозилгидразида (0.39 г, 2.1 ммоль) и ZnCl<sub>2</sub> (0.04 г, 0.3 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали при кипении в течение 25 ч. Полученную суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.47 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–211 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2914, 2846, 2600, 1631, 1587, 1550, 1442, 1165, 1124. <sup>1</sup>H ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 13.03 (уш. с, 1H, NH), 7.45–7.49 (м, 2H, 2CH<sup>Ar</sup>), 7.08–7.11 (м, 2H, 2CH<sup>Ar</sup>), 2.96 (псевдотриплет, 1H,  $^3J=5.4$  Гц, CH), 2.84 (псевдотриплет, 1H,  $^3J=5.5$  Гц, CH), 2.25 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.68–2.73 (м, 2H, 2CH), 1.82–1.96 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.63–1.77 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.54–1.62 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 156.6 (C), 151.5 (C), 145.7 (C<sup>Ar</sup>), 138.4 (2C<sup>Ar</sup>), 128.7 (2CH<sup>Ar</sup>), 126.0 (2CH<sup>Ar</sup>), 110.2 (C), 35.7 (CH<sub>2</sub>) 34.9 (2CH<sub>2</sub>), 33.3 (2CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH), 28.4 (2CH), 24.9 (CH), 21.3 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (358.46): C, 63.66; H, 6.19; N, 7.82; S, 8.94. Найдено: C, 63.59; H, 6.12; N, 7.89; S, 8.92.



**2-Тиоксо-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11-декагидро-4H-5,9:7,11-диметаноциклонона[d]пиримидин-4-он (2.63).**

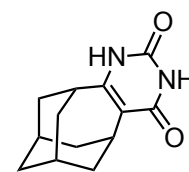


К смеси этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 0.80 г, 3.4 ммоль), тиомочевины (0.30 г, 3.9 ммоль) в безводном метаноле (9 мл) в атмосфере аргона добавили метилат натрия (0.54 г, 10 ммоль) в метаноле (5 мл). Полученную смесь выдерживали при УЗ-облучении в течение 1 ч, затем нагревали при кипении в течение 5 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывали,

промывали водой, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из метанола. Выход: 0.50 г (58%), бесцветные кристаллы с т. разл. 319–323 °С. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3140, 2920, 2887, 1629, 1444.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 12.24 (с, 1H, NH), 11.90 (с, 1H, NH), 3.13–3.16 (м, 1H, CH), 2.77–2.80 (м, 1H, CH), 1.95–2.16 (м, 2H, 2CH), 1.68–1.84 (м, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.49–1.52 (м, 2H, CH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 174.2 (C=O), 161.5 (C=S), 159.8 (C), 121.3 (C), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (2CH<sub>2</sub>), 32.1 (2CH<sub>2</sub>), 27.9 (2CH), 26.2 (CH). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>OS (248.34): C, 62.87; H, 6.49; N, 11.28; S, 12.91. Найдено: C, 62.92; H, 6.52; N, 11.31; S, 12.86.

**1,5,6,7,8,9,10,11-Октагидро-2H-5,9:7,11-диметаноциклонона-  
[d]пиримидин-2,4(3H)-дион (2.64).**

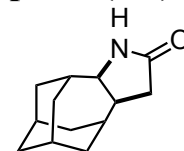
Смесь этил-4-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (2.3, 1.20 г, 5.08 ммоль) и мочевины (0.32 г, 5.34



ммоль) растирали в фарфоровой чашке и нагревали при 140 °С в течение 2 ч, затем охлаждали, добавляли воду (10 мл) и петролейным эфир (10 мл), осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, перекристаллизовывали из этанола. Выход: 0.56 г (48%), бесцветные кристаллы с т. разл. 120–124 °С. ИК ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3140, 3012, 2899, 2845, 1788, 1772, 1755, 1681, 1427.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 11.65 (уш. с, 2H, NH), 3.27–3.30 (м, 1H, CH), 2.93–3.04 (м, 2H, 2CH), 1.88–1.95 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.46–2.04 (м, 12H, 5CH<sub>2</sub>+2CH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м.д.; DMSO- $d_6$ ): 172.5 (C=O), 163.2 (C=O), 148.6 (C=CNH), 117.3 (C=CNH), 37.0 (CH), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (2CH<sub>2</sub>), 31.3 (2CH<sub>2</sub>), 27.9 (2CH), 24.8 (CH). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (232.28): C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06. Найдено: C, 67.27; H, 6.97; N, 12.08.

**(3aS\*,10aS\*)-Декагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона[b]пиррол-2(1H)-он (2.65).**

Раствор 2-(5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)-уксусной кислоты (2.44, 1.00 г, 4.50 ммоль) в смеси формамида

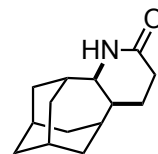


(15.8 г, 14 мл, 350 ммоль) и муравьиной кислоты (3.05 г, 2.5 мл, 66 ммоль) нагревали при 110 °С в течение 20 ч. Далее реакционную массу выливали в воду (20 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Очищали перекристаллизацией из ацетона. Выход: 0.50 г (54%), бесцветные кристаллы, т.

пл. 135–136 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3400, 2900, 2845, 1658, 1448. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.47 (с, 1Н, NH), 3.74 (дд, 1Н, <sup>3</sup>J=9.9 Гц, 4.4 Гц CHN), 2.60–2.70 (м, 1Н, CH), 2.33–2.52 (м, 1Н, CH), 1.72–2.00 (м, 7Н, 3CH<sub>2</sub>+CH), 1.44–1.63 (м, 6Н, 2CH<sub>2</sub>+2CH), 1.34–1.43 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 176.1 (C=O), 62.6 (CHNH), 41.8 (CH), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (CH), 35.3 (CH), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH), 26.8 (CH). Вычислено для C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO (205.30): С, 76.06; Н, 9.33; N, 6.82. Найдено: С, 76.13; Н, 9.40; N, 6.78.

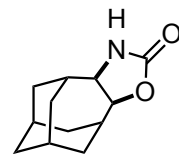
**(4aS\*,11S\*)-Додекагидро-2H-5,7:9,11-диметаноциклонона[b]пиридин-2-он (2.66).**

Раствор 2-(5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)-пропановой кислоты (**2.57**, 0.30 г, 1.27 ммоль) в смеси формамида (5.65 г, 5 мл, 126 ммоль) и муравьиной кислоты (1.83 г, 1.5 мл, 40 ммоль) нагревали при 110 °С в течение 42 ч. Далее смесь выливали в воду (25 мл). Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 0.41 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 179–180 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3188, 2881, 2845, 1651, 1442. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 6.97 (с, 1Н, NH), 3.55 (дд, 1Н, CHNH, <sup>3</sup>J=10.2 Гц, 3.4 Гц), 2.11–2.20 (м, 1Н, CH), 2.01–2.08 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>C=O), 1.94–2.00 (м, 1Н, CH), 1.82–1.93 (м, 3Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=O+CH), 1.73–1.79 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 1.64–1.70 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 1.43–1.61 (м, 8Н, 2CH+3CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 174.7 (C=O), 58.4 (CHNH), 42.7 (CH), 38.6 (CH<sub>2</sub>C=O), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH), 36.5 (CH), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH). Вычислено для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO (219.33): С, 76.67; Н, 9.65; N, 6.39. Найдено: С, 76.72; Н, 9.68; N, 6.35.



**(3aR\*,10aS\*)-Декагидро-2H-4,8:6,10-диметаноциклонона[d]оксазол-2-он (2.67).**

Раствор этил-4-гидрокси-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.5**, 1.00 г, 3.97 ммоль) в формамиде (5.65 г, 5 мл, 126 ммоль) в присутствии муравьиной кислоты (0.1 г, 0.082 мл, 2 ммоль) нагревали при 150 °С в течение 45 ч. Затем реакционную смесь выливали в воду (15 мл), выпавший осадок отфильтровывали, очищали перекристаллизацией из





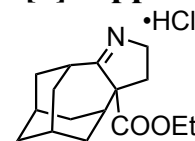
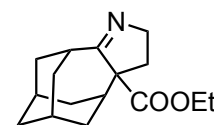
метанола. Выход: 0.20 г (24%), бесцветные кристаллы, т. пл. 164–165 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 3213, 2904, 2845, 1716, 1444. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 7.47 (с, 1H, NH). 4.63–4.69 (дд, 1H, <sup>3</sup>J=9.8 Гц, 5.0 Гц, OCH), 3.87–3.94 (дд, 1H, <sup>3</sup>J=9.8 Гц, 3.4 Гц, CHNH), 2.13–2.19 (м, 1H, CH), 1.72–1.89 (м, 5H, 2CH<sub>2</sub>+CH), 1.49–1.68 (м, 6H, 2CH<sub>2</sub>+2CH), 1.32–1.40 (м, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 158.5 (C=O), 82.1 (OCH), 60.1 (CHNH), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 34.6 (CH), 34.2 (CH), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH), 26.3 (CH). Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (207.27): C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76. Найдено: C, 69.62; H, 8.21; N, 6.81.

**Этил-2,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона[b]пиррол-3α(3H)-карбоксилат (2.68).**

Смесь этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (**2.16**, 4.0 г, 14.50 ммоль), этанола (50 мл), 25%-го раствора NH<sub>3</sub> в воде (10 мл) и свежеприготовленного [327] никеля Ренея (1.41 г) интенсивно перемешивали под давлением H<sub>2</sub> (25 атм) в течение 38 ч (контроль по ТСХ). Далее катализатор отфильтровывали, промывали этанолом, растворитель отгоняли. Выход: 3.78 г (97%), желтая вязкая жидкость. R<sub>f</sub> = 0.21, CHCl<sub>3</sub>. ИК (см<sup>-1</sup>): 2906, 2854, 1720, 1627, 1450. <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 4.11–4.27 (м, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.72–3.84 (м, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.48–3.58 (м, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.15 (т, 1H, <sup>3</sup>J=5.3 Гц, CH), 2.20–2.30 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 1.51–2.15 (м, 13H, 3CH+5CH<sub>2</sub>), 1.26 (т, 3H, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 186.0 (C=N), 174.7 (COOEt), 68.7 (C), 61.1 (OCH<sub>2</sub>), 56.9 (CH<sub>2</sub>-N), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH), 27.1 (CH), 14.3 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> (261.37): C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Найдено: C, 73.57; H, 8.84; N, 5.39.

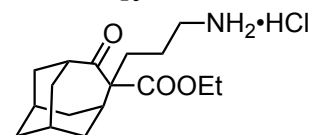
**Этил-2,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона[b]пиррол-3α(3H)-карбоксилат гидрохлорид (2.69).**

Этил-2,4,5,6,7,8,9,10-октагидро-4,8:6,10-диметаноциклонона-[b]пиррол-3α(3H)-карбоксилат (**2.68**, 0.20 г, 0.77 ммоль) растворили в 35%-й HCl (3 мл), затем раствор концентрировали, остаток перекристаллизовывали из бензола. Выход: 0.23 г (62%), бесцветные кристаллы



с т. разл. 167–172 °С. ИК (см<sup>-1</sup>): 2924, 2906, 2864, 2382, 1732, 1662, 1460. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 12.06 (уш.с, 1Н, NH), 4.17–4.30 (м, 2Н, OCH<sub>2</sub>), 3.94–4.03 (м, 1Н, CH<sub>2</sub>N), 3.81–3.91 (м, 1Н, CH<sub>2</sub>N), 3.62 (т, 1Н, <sup>3</sup>J=5.0 Гц, CH), 2.44–2.56 (м, 1Н, CH), 2.36–2.42 (м, 1Н, CH), 2.14–2.24 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.80–1.96 (м, 6Н, 3CH<sub>2</sub>), 1.71–1.79 (м, 1Н, CH), 1.51–1.62 (м, 4Н, 2CH<sub>2</sub>), 1.21 (т, 3Н, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 198.3 (C=NH), 171.6 (COOEt), 68.9 (C), 62.8 (OCH<sub>2</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>N), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 34.7 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH), 29.5 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH), 26.4 (CH), 14.4 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>ClNO<sub>2</sub> (297.82): С, 64.53; Н, 8.12; N, 4.70. Найдено: С, 64.62; Н, 8.16; N, 4.66.

**Хлорид 3-(4-(этоксикарбонил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)пропан-1-аммония (2.70).**



Смесь этил-4-(цианоэтил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]-ундекан-4-карбоксилата (**2.20**, 0.45 г, 1.60 ммоль), этанола (20 мл), 25%-го раствора NH<sub>3</sub> в воде (5 мл) и свежеприготовленного [327] никеля Ренея (0.16 г) интенсивно перемешивали, пропуская ток водорода (1 атм) в герметически закрытый реакционный сосуд в течение 35 ч (контроль по ТСХ). Далее катализатор отфильтровывали, промывали этанолом, отгоняли растворитель, остаток растворяли в бензоле, пропускали через раствор ток сухого HCl, выпавший осадок отфильтровывали. Выход: 0.13 г (25%), бесцветные кристаллы, т. пл. 175–176 °С (бензол). *R<sub>f</sub>* = 0.23, CHCl<sub>3</sub>:этанол, 10:1. ИК (см<sup>-1</sup>): 3319, 2908, 2854, 1722, 1691, 1446. <sup>1</sup>Н ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 8.05 (уш. с, 3Н, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>Cl), 3.93–4.07 (м, 2Н, OCH<sub>2</sub>), 3.50–3.70 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>N), 2.45–2.58 (м, 2Н, CH<sub>2</sub>), 1.84–1.91 (м, 3Н, CH<sub>2</sub>+CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.71–1.82 (м, 8Н, 4CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>), 1.36–1.57 (м, 5Н, CH<sub>2</sub><sup>(HomoAd)</sup>+3CH<sup>(HomoAd)</sup>), 1.07 (т, 3Н, <sup>3</sup>J=7.1 Гц, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>С ЯМР (δ, м.д.; DMSO-d<sub>6</sub>): 213.7 (C=O), 173.0 (COOEt), 64.6 (C), 61.2 (OCH<sub>2</sub>), 49.9 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>Cl), 36.1 (CH), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 35.0 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH), 26.2 (CH), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 14.5 (CH<sub>3</sub>). Вычислено для C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>3</sub> (328.86): С, 62.09; Н, 8.28; N, 4.26. Найдено: С, 62.17; Н, 8.33; N, 4.22.

## ВЫВОДЫ

1. Предложен эффективный метод синтеза этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. Установлено, что этот  $\beta$ -кетозфир в присутствии оснований окисляется кислородом воздуха до этил-4-гидрокси-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата.
2. В реакциях с гетероатом-центрированными электрофильными агентами, а также алкилгалогенидами и активированными алкенами синтезирован ряд  $\alpha$ -алкил- и  $\alpha$ -функционально замещенных производных этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата. В условиях нитрозирования доминирующим направлением является образование  $\alpha$ -нитроксипроизводного. Показано, что этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат дает  $\alpha$ -дихлорметильное производное в реакции с хлороформом в присутствии гидрида натрия.
3. Этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилат в условиях ретро-реакции Кляйзена чаще всего не дает продуктов расщепления каркаса. Альтернативным центром нуклеофильной атаки в таких превращениях выступает карбонильный атом этоксикарбонильной группы.
4. Обнаружена перегруппировка ретропинаколинового типа в ряду карбонильных производных гомоадамантила, приводящая к 2,4-ди- и 2,3,4-тризамещенным производным гомоадамантила.
5. При взаимодействии этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилата и его производных с бинуклеофилами, а также с использованием реакций Лейкарта-Валлаха и гидрирования получен ряд производных гомоадамантила, [4:5]аннелированных с азотсодержащими гетероциклическими фрагментами.
6. Изучение противовирусной активности синтезированных соединений гомоадамантилового ряда показало наличие таковой у N-бензил-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксамидов в отношении вируса диареи крупного рогатого скота как суррогатной модели вируса гепатита С.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Šunjić, V. Rearrangements—Synthetic Reactions “Not Liable” to Retrosynthetic Analysis / Organic Chemistry from Retrosynthesis to Asymmetric Synthesis / V. Šunjić, V.P. Peroković – Springer International Publishing AG: Cham, Switzerland – 2016. – P. 173-188.
2. Birladeanu, L. The story of the Wagner-Meerwein rearrangement / L. Birladeanu // J. Chem. Educ. – 2000. – V. 77. – N. 7. – P. 858-863.
3. Li, J.J. Name Reactions. Nametkin rearrangement (Retropinacol rearrangement). / J.J. Li. – Springer: Berlin, Heidelberg – 2003, P. 279.
4. Coates, R.M. Biogenetic-type rearrangements of terpenes / R.M Coates // Fortschr. Chem. Org. Naturst. – 1976. – V. 33. – P. 73-230.
5. Ouellette, R.J. Principles of organic chemistry. / R.J. Ouellette, J.D. Rawn. – Elsevier: Amsterdam – 2015. – P. 496.
6. Chaudhuri, N.K. Acid-Catalyzed Rearrangement of  $20\alpha$ -Ethynylpregn-5-ene- $3\beta$ ,  $20\beta$ -diol 3-Acetate / N.K Chaudhuri, M. Gut // J. Am. Chem. Soc. – 1965. – V. 87. – N. 16. – P. 3737-3744.
7. Herzog, H.L. 11-Oxygenated Steroids. XVIII. Wagner-Meerwein Rearrangement of Some  $17\alpha$ -Hydroxysteroids / H.L Herzog., C.C. Joyner, M.J. Gentles, M.T. Hughes, E.P. Oliveto, E.B. Hershberg, D.H.R. Barton // J. Org. Chem. – 1957. – V. 22. – N. 11. – P. 1413-1417.
8. Cross, A.D. Steroids. CCXIII. 1 Synthesis of Some 6-Chlorotestosterone Derivatives / A.D. Cross, H. Carpio, H.J. Ringold // J. Med. Chem. – 1963. – V. 6. – N. 2. – P. 198-200.
9. Shapiro, E.L. Wagner-Meerwein rearrangements. III. Further aspects of acid-catalyzed opening of steroidal 16,17-epoxides / E.L. Shapiro, M. Steinberg, D. Gould, M.J. Gentles, H.L. Herzog, M. Gilmore, L. Mandell // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – V. 81. – N. 24. – P. 6483-6486.
10. Iglesias-Arteaga, M.A. Synthesis of polyhydroxylated  $\Delta$ -13-17,17-dialkyl-18-norsteroids by  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{Ac}_2\text{O}$ -promoted Wagner-Meerwein rearrangement of

- furostanols / M.A. Iglesias-Arteaga, J.M. Mendez-Stivalet, N. Pérez // Nat. Prod. Commun. – 2007. – V. 41. – P. 47-50.
11. Kirdani, R. The preparation, proof of structure, anti-estrogenic and anti-androgenic activity of 17, 17-dimethyl- $\Delta^4$ , 13-gonadien-3-one / R. Kirdani, R.I. Dorfman, W.R. Nes // Steroids. – 1963. – V. 1. – N. 2. – P. 219-232.
  12. Kocovsky, P.A stereospecific tandem Wagner-Meerwein rearrangement in the solvolysis of 19-mesyloxy steroids / P. Kocovsky, F. Turecek, V. Langer, J. Podlahova, J. Podlaha // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51 – N. 25. – P. 4888-4891.
  13. Elks, J. Studies in the synthesis of cortisone. Part VIII. A Wagner–Meerwein rearrangement involving rings C and D of the steroid nucleus / J. Elks, G.H. Phillipps, D.A.H. Taylor, L.J. Wyman // J. Chem. Soc. – 1954. – P. 1739-1749.
  14. Chénéde, A. Cationic rearrangements controlled by the presence of a silyl group / A. Chénéde, I. Fleming, R. Salmon, M.C. West // J. Organomet. Chem. – 2003. – V. 686. – N. 1-2. – P. 84-93.
  15. Buckles, R.E. Dibenzo(g,p)chrysene: A Challenging Experiment in Organic Synthesis / R.E. Buckles, A. Serianz, D. Naffziger // Proc. Iowa Acad. Sci. – 1973. – V. 80. – N. 3. – P. 45-49.
  16. Allen, M.J. Chemical Studies on Pinacols Obtained from p-Aminoacetophenone and p-Aminopropiophenone / M.J. Allen, A.H. Corwin // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – V. 72. – N. 1. – P. 117-121.
  17. Anderson. C.G. Minor triterpenoids of *Fomes officinalis* / C.G. Anderson, W.W. Epstein, G. Van Lear // Phytochem. – 1972. – V. 11. – N. 9. – P. 2847-2852.
  18. Segaloff, A. Anti-androgenic activity of 17,17-dimethyl-18-norandrost-13-enes / A. Segaloff, R.B. Gabbard // Steroids. – 1964. – V. 4. – N. 3. – P. 433-443.
  19. Smith, D.M. Anabolic-steroids. 4. chemical rearrangements of oxymetholone / D.M. Smith, J.W. Steele // Can. J. Pharm. Sci. – 1981. – V. 16. – N. 1. – P. 68-72.
  20. Fujita, T. A new preparative method for  $\alpha,\beta$ -unsaturated.  $\delta$ -lactones from the reaction of 3-hydroxy acids with 1,3,5-trioxane / T. Fujita, S. Watanabe, K. Suga,

- R. Yanagi, F. Tsukagoshi // *J. Org. Chem.* – 1978. – V. 43. – N. 6. – P. 1248-1250.
21. Johns, W.F. The Retropinacol rearrangement of  $17\beta$ -hydroxyandrostanes / W.F. Johns, G.P. Mueller // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – N. 7. – P. 1854-1856.
22. Elgamal, M.H.A. Dehydration and solvolysis products from glycyrrhetic acid / M.H.A. Elgamal, M.B.E. Fayez // *Tetrahedron.* – 1967. – V. 23. – N. 4. – P. 1633-1640.
23. Paryzek, Z. Tetracyclic triterpenes. X. Solvent effect in reactions of tetrasubstituted triterpenoidal olefins with ozone. An allylic oxidation / Z. Paryzek, J. Martynow // *Can. J. Chem.* – 1988. – V. 66. – N. 9. – P. 2130-2136.
24. Wender, I. Chemistry of the Oxo and Related Reactions. V. Acid Catalysis with Pinacol / I. Wender, S. Metlin, M. Orchin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – V. 73. – N. 12. – P. 5704-5706.
25. Santer, J.O. Arnidiol and faradiol / J.O. Santer, R. Stevenson // *J. Org. Chem.* – 1962. – V. 27. – N. 9. – P. 3204-3208.
26. Kohen, F. Molecular Rearrangement of 4,4-Dimethylcholestan- $3\beta$ -ol and Derivatives / F. Kohen, R. Stevenson // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – N. 7. – P. 2268-2272.
27. Slomp jr, G. Cyclopentenes and Cyclopentanes. II. Synthesis from Isophorone / G. Slomp jr, E.M. Inatome, C.E. Bowers, J.M. Derfer, K.W. Greenlee, C.E. Boord // *J. Org. Chem.* – 1960. – V. 25. – N. 4. – P. 514-518.
28. Levy, D. Some reactions of triphenylphosphine dibromide with steroids and triterpenoids / D. Levy, R. Stevenson // *Tetrahedron Lett.* – 1965. – V. 6. – N. 6. – P. 341-346.
29. Baddeley, G.V. 223. The chemistry of triterpenes and related compounds. Part XLIV. The conversion of lupeol into enantio- $4\alpha,9\alpha$ -dimethyl- $5\alpha$ -androstan-3-one / G.V. Baddeley, T.G. Halsall, E.R.H. Jones // *J. Chem. Soc. Res.* – 1964. – P. 1173-1181.

30. Kohen, F. Action of Alumina on  $\alpha$ - and  $\beta$ -Amyrin Sulfonate Esters / F. Kohen, B.K. Patnaik, R. Stevenson // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – N. 9. – P. 2710-2714.
31. Шкляев, И.В. Ретропинаколиновая перегруппировка в синтезе производных 3,3,4-триметил-3,4-дигидроизохинолина / И.В. Шкляев, М.И. Гилев, О.А. Майорова // *Журн. Орг. Химии.* – 2009. – Т. 45. – N. 12. – С. 1845-1847.
32. Шкляев, Ю.В. Ретропинаколиновая перегруппировка в синтезе производных 3,3,4-триметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-онов / Ю.В. Шкляев, О.Г. Стряпунина, О.А. Майорова // *Журн. Орг. Химии.* – 2011. – Т. 47. – N. 9. – С. 1403-1405.
33. Moulay, S. The most well-known rearrangements in organic chemistry at hand / S. Moulay // *Chem. Educ. Res. Pract.* – 2002. – V. 3. – N. 1. – P. 33-64.
34. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* / Z. Wang. – Wiley: Hoboken – 2010, 3824 p.
35. Knox, L.H. Steroids. CCXL. The Reaction of Steroidal Alcohols with 2-Chloro-1,1,2-trifluorotriethylamine / L.H. Knox, E. Velarde, S. Berger, D. Cuadriello, A.D. Cross // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – N. 8. – P. 2187-2195.
36. Knox, L.H. Studies of the Cycloheptatriene-Norcaradiene Isomerism in Some Novel Steroids / L.H. Knox, E. Velarde, A.D. Cross // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – V. 85. – N. 16. – P. 2533-2535.
37. Smith, L.L. Retropinacol Rearrangement of  $1\alpha$ -Hydroxy Steroids. A New Route to  $1\beta$ -Methyl 19-Norsteroids / L.L. Smith., T.J. Foell, D.M. Teller // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – N. 11. – P. 3781-3786.
38. Sheehan, J.C. Sulfonation of unsaturated compounds. I. Sulfonation of branched chain ketones with sulfur trioxide. One-step synthesis of tetramethylene sulfate through a retro pinacol-type rearrangement / J.C. Sheehan, U. Zoller // *J. Org. Chem.* – 1974. – V. 39. – N. 23. – P. 3415-3416.
39. Klumpp, D.A. Preparation of condensed aromatics by superacidic dehydrative cyclization of aryl pinacols and epoxides / D.A. Klumpp, D.N. Baek, G.S. Prakash, G.A. Olah // *J. Org. Chem.* – 1997. – V. 62. – N. 19. – P. 6666-6671.

40. Scott jr, R.B. Mechanism of retropinacol-type rearrangements / R.B. Scott jr, J.B. Gayle // *J. Org. Chem.* – 1953. V. 18. – N. 6. – P. 740-744.
41. Laurence, M.H. Polar Rearrangements / M.H. Laurence – Oxford. University Press: New York – 1995. – P. 96.
42. Martínez, A.G. About the timing of Wagner-Meerwein and Nametkin rearrangements, 6,2-hydride shift, proton elimination and cation trapping in 2-norbornyl carbocations / A.G. Martínez, E.T. Vilar, A.G. Fraile, A.H. Fernández, S. de la Moya Cerero, F.M. Jiménez // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – N. 18. – P. 4607-4614.
43. Martínez, A.G. A novel modification of the Ritter reaction: stereoselective synthesis of bridgehead-fused  $\Delta^2$ -norbornanethiazolines from thiocamphor and thiofenchone / A.G. Martínez, E.T. Vilar, F. Moreno-Jiménez, A.M.Á. García // *Tetrahedron: Asym.* – 2006. – V. 17. – N. 21. – P. 2970-2975.
44. Kovalev, V. Unknown Camphor: Regioselective Rearrangement under Acylation in a  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  System / V. Kovalev, E. Shokova, V. Chertkov, V. Tafeenko // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – N. 8. – P. 1508-1512.
45. Yates, P. Rearrangements in the acid-catalyzed formation of lactones from 2-hydroxynorbornane-2-acetic acid derivatives and related compounds / P. Yates, M. Kaldas // *Can. J. Chem.* – 1992. – V. 70. – N. 9. – P. 2491-2501.
46. Song, Z.L. Semipinacol rearrangement in natural product synthesis / Z.L. Song, C.A. Fan, Y.Q. Tu // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – N. 11. – P. 7523-7556.
47. Woodward R.B. The conservation of orbital symmetry / R.B. Woodward R. Hoffmann // Verlag Chemie – Weinheim, 1971. – 184 p.
48. Wang, B. Stereoselective construction of quaternary carbon stereocenters via a semipinacol rearrangement strategy / B. Wang, Y.Q. Tu // *Acc. Chem. Res.* – 2011. – V. 44. – N. 11. – P. 1207-1222.
49. Shao, Y. Photochemical studies on aromatic  $\gamma,\delta$ -epoxy ketones: efficient synthesis of benzocyclobutanones and indanones / Y. Shao, C. Yang, W. Gui, Y. Liu, W. Xia // *Chem. Commun.* – 2012. – V. 48. – N. 29. – P. 3560-3562.



50. Magnus, P. Taxane diterpenes 3: Formation of the eight-membered B-ring by semi-pinacol rearrangement / P. Magnus, L. Diorazio, T.J. Donohoe, M. Giles, P. Pye, J.S. Tarrant // *Tetrahedron*. – 1996. – V. 52. – N. 45. – P. 14147-14176.
51. Wang, F.P. Novel synthesis of 12,13-seco norditerpenoid alkaloids via semipinacol rearrangement and reaction with Br<sub>2</sub>–HOAc / F.P. Wang, Q.H. Chen, B.G. Li // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – N. 22. – P. 4705-4712.
52. Hornyák, G. A trifluoromethyl group directed semipinacol rearrangement: synthesis of  $\alpha$ -(trifluoroacetyl)diarylmethanes / G. Hornyák, J. Fetter, G. Németh, L. Poszavacz, G. Simig // *J. Fluor. Chem.* – 1997. – V. 84. – N. 1. – P. 49-51.
53. Wang, X. Semipinacol and protoadamantane-adamantane rearrangements of 5,6-dibromoadamantan-2-one and-2-ol / X. Wang, Y. Dong, E.L. Ezell, J.C. Garrison, J.K. Wood, J.P. Hagen, J.L. Vennerstrom // *Tetrahedron*. – 2017. – V. 73. – N. 20. – P. 2972-2976.
54. Balaji, P.V. Geminal Difunctionalization of Vinylarenes: Concise Synthesis of 1,3-Dioxolan-4-ones / P.V. Balaji, S. Chandrasekaran // *Synlett*. – 2019. – V. 30. – N. 20. – P. 2263-2267.
55. Yao, X. Rapid Assembly of Functionalized Hydrodibenzofurans via Semipinacol Rearrangements / X. Yao, X. Xie, C. Wang, L. Zu // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N. 17. – P. 4356-4359.
56. Im Jung, H. Synthesis of  $\beta$ -Selenylated Cyclopentanones via Photoredox-Catalyzed Selenylation/Ring-Expansion Cascades of Alkenyl Cyclobutanols / H. Im Jung, D.Y. Kim // *Synlett*. – 2019. – V. 30. – N. 11. – P. 1361-1365.
57. Kim, Y. Synthesis of  $\beta$ -selenylated ketones via iodine-mediated selenylation/1,2-carbon migration sequences of alkenyl alcohols / Y. Kim, D.Y. Kim // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – V. 60. – N. 23. – P. 1538-1542.
58. Kim, Y.J. Electrochemical radical arylsulfonylation/semipinacol rearrangement sequences of alkenylcyclobutanols: Synthesis of  $\beta$ -sulfonated cyclic ketones / Y.J. Kim, D.Y. Kim // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – V. 60. – N. 18. – P. 1287-1290.
59. Park, J.W. Photocatalytic Synthesis of  $\beta$ -Sulfonated Cyclopentanones via Sulfonylation and Semipinacol-type Rearrangement Cascades of Vinyl

- Cyclobutanols / J.W. Park, D.Y. Kim // *Bull. Kor. Chem. Soc.* – 2019. – V. 40. – N. 12. – P. 1244-1247.
60. Yao, S. Photoredox-promoted alkyl radical addition/semipinacol rearrangement sequences of alkenylcyclobutanols: rapid access to cyclic ketones / S. Yao, K. Zhang, Q.Q. Zhou, Y. Zhao, D.Q. Shi, W.J. Xiao // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – N. 58. – P. 8096-8099.
61. Kang, J.C. Electrochemical Semipinacol Rearrangements of Allylic Alcohols: Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters / J.C. Kang, Y.Q. Tu, J.W. Dong, C. Chen, J. Zhou, T.M. Ding, S.Y. Zhang // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 8. – P. 2536-2540.
62. Zhang, Q.W. Brønsted acid catalyzed enantioselective semipinacol rearrangement for the synthesis of chiral spiroethers / Q.W. Zhang, C.A. Fan, H.J. Zhang, Y.Q. Tu, Y.M. Zhao, P. Gu, Z.M. Chen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – N. 45. – P. 8572-8574.
63. Shao, H. Construction of the [6-5-7-5] tetracyclic core of calyciphylline A type alkaloids via a tandem semipinacol rearrangement/Nicholas Reaction / H. Shao, W. Bao, Z.R. Jing, Y.P. Wang, F.M. Zhang, S.H. Wang, Y.Q. Tu // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – N. 17. – P. 4648-4651.
64. Zhu, F.P. Construction of Polyfunctionalized 6–5–5 Fused Tricyclic Carbocycles via One-Pot Sequential Semipinacol Rearrangement/Michael Addition/Henry Reaction / F.P. Zhu, X. Guo, F.M. Zhang, X.M. Zhang, H. Wang, Y.Q. Tu // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – N. 5. – P. 2076-2080.
65. Liu, L. A catalytic asymmetric one-pot [3+2] cyclization/semipinacol rearrangement sequence: an efficient construction of a multi-substituted 3*H*-spiro[benzofuran-2,1'-cyclopentane]skeleton / L. Liu, L.S. Le, Z.S. Zhan, S.Z. Liu, Y.X. Tu, Y.Q. Wang, S.H. Wang // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – N. 26. – P. 3789-3792.
66. Peng, J.B. Efficient Oxa-Diels–Alder/Semipinacol Rearrangement/Aldol Cascade Reaction: Short Approach to Polycyclic Architectures / J.B. Peng, Y. Qi,

- Z.R. Jing, S.H. Wang, Y.Q. Tu, D.Y. Zhu, F.M. Zhang // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N. 4. – P. 1014-1017.
67. Dong, J.W. A Facile Approach to Oximes and Ethers by a Tandem  $\text{NO}^+$ -Initiated Semipinacol Rearrangement and H-Elimination / J.W. Dong, T. Ding, S.Y. Zhang, Z.M. Chen, Y.Q. Tu // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57. – N. 40. – P. 13192-13196.
68. Xu, M.H. A catalytic allylic cation-induced intermolecular allylation-semipinacol rearrangement / M.H. Xu, K.L. Dai, Y.Q. Tu, X.M. Zhang, F.M. Zhang, S.H. Wang // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – N. 55. – P. 7685-7688.
69. Zeng, Z. Catalyst-free tandem halogenation/semipinacol rearrangement of allyl alcohols with sodium halide in water / Z. Zeng, X. Xun, L. Huang, J. Xu, G. Zhu, G. Li, R. Wang // *Green Chem.* – 2018. – V. 20. – N. 11. – P. 2477-2480.
70. Chen, C. Electrochemical halogenation/semi-pinacol rearrangement of allylic alcohols using inorganic halide salt: an eco-friendly route to the synthesis of  $\beta$ -halocarbonyls / C. Chen, J.C. Kang, C. Mao, J.W. Dong, Y.Y. Xie, T.M. Ding, S.Y. Zhang // *Green Chem.* – 2019. – V. 21. – N. 15. – P. 4014-4019.
71. Zhu, B. Selective Aerobic Oxygenation of Tertiary Allylic Alcohols with Molecular Oxygen / B. Zhu, T. Shen, X. Huang, Y. Zhu, S. Song, N. Jiao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – N. 32. – P. 11028-11032.
72. Liu, Y. Synthesis of Macrocyclic Ketones through Catalyst-Free Electrophilic Halogen-Mediated Semipinacol Rearrangement: Application to the Total Synthesis of ( $\pm$ )-Muscone / Y. Liu, Y.Y. Yeung // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – N. 6. – P. 1422-1425.
73. Xi, C.C. Electrophilic Trifluoromethylthiolation/Semipinacol Rearrangement: Preparation of  $\beta$ -SCF<sub>3</sub> Carbonyl Compounds with  $\alpha$ -Quaternary Carbon Center / C.C. Xi, Z.M. Chen, S.Y. Zhang, Y.Q. Tu // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – N. 14. – P. 4227-4230.
74. Guo, R. Synthesis of 2-(2-Oxo-2-phenylethyl)cyclopentanone by Rhodium-Catalyzed Tandem Alkynyl Cyclobutanols Hydroacylation and Semipinacol

- Rearrangement / R. Guo, X. Mo, G. Zhang // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 5. – P. 1263-1267.
75. Song, X.F. Lewis-Acid-Mediated Thiocyano Semipinacol Rearrangement of Allylic Alcohols for Construction of  $\alpha$ -Quaternary Center  $\beta$ -Thiocyano Carbonyls / X.F. Song, A.H. Ye, Y.Y. Xie, J.W. Dong, C. Chen, Y. Zhang, Z.M. Chen // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – N. 23. – P. 9550-9554.
76. Xie, Y.Y. Lewis Base/Brønsted Acid Co-catalyzed Enantioselective Sulfenylation/Semipinacol Rearrangement of Di- and Trisubstituted Allylic Alcohols / Y.Y. Xie, Z.M. Chen, H.Y. Luo, H. Shao, Y.Q. Tu, X. Bao, J.M. Tian // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – N. 36. – P. 12491-12496.
77. Guo, B. Asymmetric semipinacol rearrangement of 2,3-allenols with N-bromo-1,8-naphthalimide / B. Guo, C. Fu, S. Ma // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – N. 34. – P. 4445-4447.
78. Liu, Y. Ring strain-dictated divergent fluorinating Prins cyclization or semipinacol rearrangement / Y. Liu, Y.Y. Yeung // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – N. 31. – P. 6478-6482.
79. Hiramatsu, T. Stereoselective synthesis of the right-hand segment of tubiferal A / T. Hiramatsu, M. Takahashi, K. Tanino // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – N. 6. – P. 1145-1147.
80. Bickley, J.F. The semi-pinacol rearrangement of homochiral epoxyalcohols catalysed by rare earth triflates / J.F. Bickley, B. Hauer, P.C. Pena, S.M. Roberts, J. Skidmore // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* – 2001. – V. 11. – P. 1253-1255.
81. Hirama, N. Synthesis of  $\alpha$ -Quaternary Aldehydes via a Stereoselective Semi-Pinacol Rearrangement of Optically Active Epoxy Alcohols / N. Hirama, R. Sakamoto, K. Maruoka // *Asian J. Org. Chem.* – 2019. – V. 8. – N. 8. – P. 1390-1393.
82. Jung, M.E. Enantiospecific synthesis of all four diastereomers of 2-methyl-3-[(trialkylsilyl)oxy]alkanals: facile preparation of aldols by non-aldol chemistry / M.E. Jung, D.C. D'Amico // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115. – N. 25. – P. 12208-12209.

83. Jung, M.E. Efficient Synthesis of the C<sub>1</sub>–C<sub>11</sub> Fragment of the Tedanolides. The Nonaldol Aldol Process in Synthesis / M.E. Jung, R. Marquez // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – N. 12. – P. 1669-1672.
84. Chen, D. Total synthesis of (±)-Lingzhilactone B via semipinacol rearrangement / D. Chen, X.M. Li, H.M. Liu, M.M. Li, Y.X. Cheng, H.B. Qin // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – N. 26. – P. 2877-2879.
85. Marson, C.M. Sequential stereocontrolled cyclopropane ring formation and semipinacol rearrangement / C.M. Marson, C.A. Oare, J. McGregor, T. Walsgrove, T.J. Grinter, H.A. Adams // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – N. 1. – P. 141-143.
86. Marson, C.M. Construction of functionalised medium rings by stereospecific expansions of 2,3-epoxy alcohols under mild conditions / C.M. Marson, A. Khan, R.A. Porter, A.J. Cobb // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – N. 37. – P. 6637-6640.
87. Snape, T.J. Application of the semi-pinacol rearrangement towards the generation of alkenyl-substituted quaternary carbon centres / T.J. Snape // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – V. 4. – N. 22. – P. 4144-4148.
88. Tanveer, K. Borinic acid/halide co-catalyzed semipinacol rearrangements of 2,3-epoxy alcohols / K. Tanveer, S.J. Kim, M.S. Taylor // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – N. 17 – P. 5327-5331.
89. Bu, L. Organocatalytic Asymmetric Cascade Aerobic Oxidation and Semipinacol Rearrangement Reaction: A Visible Light-Induced Approach to Access Chiral 2,2-Disubstituted Indolin-3-ones / L. Bu, J. Li, Y. Yin, B. Qiao, G. Chai, X. Zhao, Z. Jiang // *Chem.: Asian J.* – 2018. – V. 13. – N. 17. – P. 2382-2387.
90. Kahar, N. A rhodium(II) catalysed domino synthesis of azepino fused diindoles from isatin tethered N-sulfonyl-1,2,3-triazoles and indoles / N. Kahar, P. Jadhav, R.R. Reddy, S. Dawande // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – N. 8. – P. 1207-1210.
91. Lin, M.N. Trifluoromethanesulfonic Acid-Catalyzed Tandem Semi-Pinacol Rearrangement/Alkyne-Aldehyde Metathesis Reaction of

- Arylpropagylsulfonamide-Tethered 2,3-Epoxycyclohexan-1-ols to Spiropiperidines / M.N. Lin, S.H. Wu, M.C.P. Yeh // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – N. 18. – P. 3290-3294.
92. Yu, Y. The Development of Aza-Pinacol and Aza-Semipinacol Rearrangements for the Synthesis of Nitrogen-Containing Molecules / Y. Yu, G. Li, L. Zu // *Synlett.* – 2016. – V. 27. – N. 09. – P. 1303-1309.
93. Yu, C.B. Asymmetric hydrogenation via capture of active intermediates generated from Aza-pinacol rearrangement / C.B. Yu, W.X. Huang, L. Shi, M.W. Chen, B. Wu, Y.G. Zhou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – N. 45. – P. 15837-15840.
94. Romanov-Michailidis, F. Enantioselective catalytic fluorinative aza-semipinacol rearrangement / F. Romanov-Michailidis, M. Pupier, C. Besnard, T. Bürgi, A. Alexakis // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – N. 19. – P. 4988-4991.
95. Dhara, K. Synthesis of Carbazole Alkaloids by Ring-Closing Metathesis and Ring Rearrangement–Aromatization / K. Dhara, T. Mandal, J. Das, J. Dash // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – N. 52. – P. 15831-15835.
96. Liao, H.H. Asymmetric Brønsted Acid Catalyzed Synthesis of Triarylmethanes–Construction of Communesin and Spiroindoline Scaffolds / H.H. Liao, A. Chatupheeraphat, C.C. Hsiao, I. Atodiresei, M. Rueping // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – N. 51. – P. 15540-15544.
97. Zhao, H.P. Metal-free graphene oxide-catalyzed aza-semipinacol rearrangement to prepare 2-(indol-2-yl)phenols and benzofuro[3,2-b]indolines containing quaternary carbon centers / H.P. Zhao, G.C. Liang, S.M. Nie, X. Lu, C.X. Pan, X.X. Zhong, D.L. Mo // *Green Chem.* – 2020. – V. 22. – P. 404-410.
98. Schlotterbeck, F. Synthese von  $\beta$ -Ketonsäureestern mittels Diazoessigester / F. Schlotterbeck // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1907. Bd. 40. – H. 3. – S. 3000-3002.
99. Black, R.M. Adamantane chemistry. Part I. Some intramolecular ring expansion reactions of adamantan-2-one; the synthesis of 4-substituted homoadamantanes / R.M. Black, G.B. Gill // *J. Chem. Soc.* – 1970. – N. 5. – P. 671-676.

100. Schleyer, P.R. Homoadamantane. I. A new synthesis. Conformational evidence. Degenerate 4-homoadamantyl cation / P.R. Schleyer, E. Funke, S.H. Liggero // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969. – V. 91. – N. 14. – P. 3965-3967.
101. Bernath, G. A retro diels-alder synthetic method. Fused-skeleton isoindolones and further saturated hetero polycycles / G. Bernath, G. Stajer, F. Fueleop, P. Sohar // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000. – V. 37. – N. 3. – P. 439-449.
102. Mock, W.L. Synthetic scope of the triethyloxonium ion catalyzed homologation of ketones with diazoacetic esters / W.L. Mock, M.E. Hartman // *J. Org. Chem.* – 1977. – V. 42. – N. 3. – P. 459-465.
103. Zhu, L.L. Divergent synthetic routes for ring expansion or cyclization from 1,4-allylic diol derivatives via gold(I) catalysis or zinc(II) mediation / L.L. Zhu, X.X. Li, W. Zhou, X. Li, Z. Chen // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – N. 21. – P. 8814-8823.
104. Gyarmati, Z.C. Syntheses and NMR, MS and X-ray investigations of homoadamantane-fused pyridopyrimidinones / Z.C. Gyarmati, P. Csomós, G. Bernáth, P. Valtamo, H. Kivelä, K.D. Klika, P. Kalevi, A.J. Kálmán // *J. Heterocycl. Chem.* – 2004. – V. 41. – N. 2. – P. 187-199.
105. Selander, N. Ring expansion and rearrangements of rhodium(II) azavinyl carbenes / N. Selander, B.T. Worrell, V.V. Fokin // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V. 124. – N. 52. – P. 13231-13234.
106. Merchant, R.R. Regioselective preparation of saturated spirocyclic and ring-expanded fused pyrazoles / R.R. Merchant, D.M. Allwood, D.C. Blakemore, S.V. Ley // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – N. 18. – P. 8800-8811.
107. Schlatmann, J. Synthesis of some 4-mono- and 4,5-disubstituted homoadamantanes (tricyclo[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]undecanes) / J. Schlatmann, J.G. Korsloot, J. Schut // *Tetrahedron.* – 1970. – V. 26. – N. 3. – P. 949-954.
108. Stetter, H. Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, LVIII. Über 1,2-Diamine von Adamantan, Noradamantan und Homoadamantan / H. Stetter, V. Löhr, A. Simos // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1977. – Bd. 6. – S. 999-1004.

109. Strunz, G.M. On the Baylis–Hillman reaction of acrylate, acrylonitrile, and acrolein with some non-enolizable  $\alpha$ -dicarbonyl compounds: synthesis of phytotoxic bipolaroxin models / G.M. Strunz, R. Bethell, G. Sampson, P. White // *Can. J. Chem.* – 1995. – V. 73. – N. 10. – P. 1666-1674.
110. Saalfrank, R.W. Push-pull-substituierte Allene, VIII: 1,2-Bismethylencyclobutane und Pyrano-pyrane: Dimere von unterschiedlich substituierten Donor/Akzeptor-Allenen / R.W. Saalfrank, W. Paul, P. Schierling // *Chem. Ber.* – 1985. – Bd. 118. – H. 5. – S. 2150-2155.
111. Rathore, R. Acid catalysis vs. electron-transfer catalysis via organic cations or cation-radicals as the reactive intermediate. Are these distinctive mechanisms? / R. Rathore J.K. Kochi // *Acta Chem. Scand.* – 1998. – V. 52. – P. 114-130.
112. Gill, G.B. Reactions of highly hindered spiroadamantanes / G.B. Gill, D. Hands // *Tetrahedron Lett.* – 1971. – V. 12. – N. 2. – P. 181-184.
113. Kitagawa, T. Spin-localized cyclopentadienyl radical annelated with homoadamantene frameworks: Isolation, X-ray crystal structure, and ESR characterization / T. Kitagawa, K. Ogawa, K. Komatsu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – N. 32. – P. 9930-9931.
114. Ogawa, K. Generation and reaction of a phenyl-substituted cyclopentadienyl cation annelated with two homoadamantene frameworks / K. Ogawa, S. Minegishi, K. Komatsu, T. Kitagawa // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – N. 14. – P. 5248-5254.
115. Sasaki, T. Synthesis of adamantane derivatives. XX. Ring expansion reactions of homoadamantane derivatives. Synthesis of bishomoadamantane skeletons / T. Sasaki, S. Eguchi, T. Toru, K. Itoh // *J. Am. Chem. Soc.* – 1972. – V. 94. – N. 4. – P. 1357-1360.
116. Krasutsky, P.A. A consecutive double-Criegee rearrangement using TFPAA: Stepwise conversion of homoadamantane to oxahomoadamantanes / P.A. Krasutsky, I.V Kolomitsyn, P. Kiprof, R.M. Carlson, N.A. Sydorenko, A.A. Fokin // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – N. 5. – P. 1701-1707.



117. Adam, W. Synthesis of ketene diphenyl acetals via decarboxylation of  $\beta$ -lactones derived from the lithium.  $\alpha,\alpha$ -diphenoxy- $\alpha$ -lithioacetate synthon / W. Adam, H.H. Fick // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44. – N. 3. – P. 356-359.
118. Ohno, M. Catalysed 1,2-vs. 1,4-addition of 3,4-dichlorocyclobut-3-ene-1,2-dione with unsaturated organosilanes / M. Ohno, Y. Yamamoto, S. Eguchi // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 1991. – N. 9. – P. 2272-2273.
119. Umada, A. Heterocyclization of 5-Trifluoroacetyltricyclo[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]undecan-4-one to Some Trifluoromethylated 5-Membered Nitrogen Heterocycles / A. Umada, T. Okano, S. Eguchi // *Synthesis.* – 1994. – V. 1994. – N. 12. – P. 1457-1462.
120. Mlinaric-Majerski, K. Isomerization of exocyclic double bonds. A comparison of homoadamantyl vs protoadamantyl derivatives / K. Mlinaric-Majerski, M. Vinkovic, J.L. Fry // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – N. 3. – P. 664-667.
121. Partch, R.E. Preparation and properties of 2,3:55,6-bis[bicyclo(3.3.1)nonyl]pyridine / R.E. Partch, R.R. Andrews, P. Luellen, D.A. Forsyth // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – V. 23. – N. 43. – P. 4447-4448.
122. Gyarmati, Z.C. Chemoenzymatic preparation of enantiopure homoadamantyl  $\beta$ -amino acid and  $\beta$ -lactam derivatives / Z.C. Gyarmati, A. Liljeblad, G. Argay, A. Kálmán, G. Bernáth, L.T. Kanerva // *Adv. Synth. Cat.* – 2004. – V. 346. – N. 5. – P. 566-572.
123. Valverde, E. Benzopolycyclic amines with NMDA receptor antagonist activity / E. Valverde, F.X. Sureda, S. Vázquez // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – N. 9. – P. 2678-2683.
124. Valverde, E.M. Exploring adamantane-like scaffolds for a wide range of therapeutic targets. PhD thesis. Dr. S.V. Cruz, – 422 p.
125. Valverde, E. Searching for novel applications of the benzohomoadamantane scaffold in medicinal chemistry: Synthesis of novel 11 $\beta$ -HSD1 inhibitors / E. Valverde, C. Seira, A. McBride, M. Binnie, F.J. Luque, S.P. Webster, S. Vázquez // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N. 24. – P. 7607-7617.

126. Barniol-Xicota, M. Antibacterial activity of novel benzopolycyclic amines / M. Barniol-Xicota, A. Escandell, E. Valverde, E. Julián, E. Torrents, S. Vázquez // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N. 2. – P. 290-296.
127. Duque, M.D. New oxapolycyclic cage amines with NMDA receptor antagonist and trypanocidal activities / M.D. Duque, P. Camps, E. Torres, E. Valverde, F.X. Sureda, M. López-Querol, S. Vázquez // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – N. 1. – P. 46-57.
128. Eguchi, S. Synthesis and cycloaddition reactions of homoadamantano[4,5-c]cyclopentadienones. A facile route to [4,5]-fused homoadamantanobenzene derivatives / S. Eguchi, K. Ishiura, T. Noda, T. Sasaki // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – N. 4. – P. 496-500.
129. Mao, S.  $\beta$ -Keto acids in organic synthesis / S. Mao, K. Chen, G. Yan, D. Huang // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – N. 5. – P. 525-538.
130. Insuasty, D. Synthesis of Biologically Active Molecules through Multicomponent Reactions / D. Insuasty, J. Castillo, D. Becerra, H. Rojas, R. Abonia // *Molecules.* – 2020. – V. 25. – N. 3. – P. 505-576.
131. Hanessian, S. Synthesis of hydroxamic esters via alkoxyaminocarbonylation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds / S. Hanessian, S. Johnstone // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – N. 16. – P. 5896-5903.
132. El-Sepelgy, O. Brønsted Acid Catalyzed, Conjugate Addition of  $\beta$ -Dicarbonyls to In Situ Generated ortho-Quinone Methides—Enantioselective Synthesis of 4-Aryl-4H-Chromenes / O. El-Sepelgy, S. Haseloff, S.K. Alamsetti, C. Schneider // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – V. 53. – N. 30. – P. 7923-7927.
133. Bonne, D. 1,3-Dicarbonyl compounds in stereoselective domino and multicomponent reactions / D. Bonne, Y. Coquerel, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Tetrahedron Asym.* – 2010. – V. 21. – N. 9-10. – P. 1085-1109.
134. Tzani, A. Green synthesis of bis-( $\beta$ -dicarbonyl)-methane derivatives and biological evaluation as putative anticandidial agents / A. Tzani, C. Vaitsis, E. Kritsi, M. Smiljkovic, M. Sokovic, P. Zoumpoulakis, A. Detsi // *J. Mol. Struct.* – 2020. – V. 1216. – N. 15. – P. 128276-128285.

135. Колос, Н.Н. Однореакторный диастереоселективный синтез функционализированных 4,5-дигидропирролов реакцией арилглиокселей,  $\beta$ -дикарбонильных соединений и ароматических аминов / Н.Н. Колос, С.А. Карпань, И.В. Омельченко, Н.В. Чечина, Ф.Г. Яременко // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 2019. – Т. 55. – N. 9 – С. 827-833.
136. Merritt, E.A.  $\alpha$ -Functionalization of carbonyl compounds using hypervalent iodine reagents / E.A. Merritt, B. Olofsson // *Synthesis.* – 2011. – V. 2011. – N. 04. – P. 517-538.
137. Kel'in, A.V. Recent advances in the chemistry of 1,3-diketones: Structural modifications and synthetic applications / A.V. Kel'in, A. Maioli // *Curr. Org. Chem.* – 2003. – V. 7. – N. 18. – P. 1855-1886.
138. Liang, S. Recent Advances in the Electrochemical  $\alpha$ -C–H Bond Functionalization of Carbonyl Compounds / S. Liang, K. Xu, C.C. Zeng, H.Y. Tian, B.G. Sun // *Adv. Synth. Cat.* – 2018. – V. 360. – N. 22. – P. 4266-4292.
139. Poulsen, T.B. Organocatalytic asymmetric direct  $\alpha$ -alkynylation of cyclic  $\beta$ -ketoesters / T.B. Poulsen, L. Bernardi, J. Aleman, J. Overgaard, K.A. Jørgensen // *J. Am. Chem. Soc.* – 2007. – V. 129. – N. 2. – P. 441-449.
140. Tiffner, M. Towards an Asymmetric Organocatalytic  $\alpha$ -Azidation of  $\beta$ -Ketoesters / M. Tiffner, L. Stockhammer, J. Schörgenhumer, K. Röser, M. Waser // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – N. 5. – P. 1142-1151.
141. Toullec, P.Y. Expanding the scope of asymmetric electrophilic atom-transfer reactions: Titanium-and ruthenium-catalyzed hydroxylation of  $\beta$ -ketoesters / P.Y. Toullec, C. Bonaccorsi, A. Mezzetti, A. Togni // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2004. – V. 101. – N. 16. – P. 5810-5814.
142. Zhao, X. Catalytic Asymmetric  $\alpha$ -Sulfenylation: A New and Efficient Pathway to Access Chiral CS Bonds / X. Zhao, J. Shen, Z. Jiang // *Mini Rev. Org. Chem.* – 2014. – V. 11. – N. 4. – P. 424-431.
143. Hu, X.Y. Enantioselective  $\alpha$ -Arylation of Cyclic  $\beta$ -Ketoamides with a Quinone Monoimine / X.Y. Hu, F.Z. Hu, H. Chen, X.Y. Xu, W.C. Yuan, X.M. Zhang // *ChemistrySelect.* – 2018. – V. 3. – N. 14. – P. 3975-3977.

144. Shibatomi, K. Catalytic Enantioselective  $\alpha$ -Chlorination of Carbonyl Compounds / K. Shibatomi, A. Narayama // *Asian J. Org. Chem.* – 2013. – V. 2. – N. 10. – P. 812-823.
145. Dong, D.Q. Hypervalent iodine: a powerful electrophile for asymmetric  $\alpha$ -functionalization of carbonyl compounds / D.Q. Dong, S.H. Hao, Z.L. Wang, C. Chen // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – N. 25. – P. 4278-4289.
146. Vilaivan, T. Organocatalyzed asymmetric  $\alpha$ -oxidation,  $\alpha$ -aminoxylation and  $\alpha$ -amination of carbonyl compounds / T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin // *Molecules.* – 2010. – V. 15. – N. 2. – P. 917-958.
147. Fernández González, D. Asymmetric Organocatalysis Meets Hypervalent Iodine Chemistry for the  $\alpha$ -Functionalization of Carbonyl Compounds / D. Fernández González, F. Benfatti, J. Waser // *ChemCatChem.* – 2012. – V. 4. – N. 7. – P. 955-958.
148. Liu, X. Regiocontrolled Oxidative C–C Coupling of Dienol Ethers and 1,3-Dicarbonyl Compounds / X. Liu, X. Chen, J.T. Mohr // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N. 13. – P. 3182-3185.
149. Anhari, A. Cobalt-mediated alkylation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds. Electrochemical evidence of cobalt(I) intermediate species and HPLC-MS detection of reaction intermediates / A. Anhari, I. Gallardo, A. Vallribera // *An. Quim.* – 1997. – V. 93. – N. 2. – P. 93-97.
150. Gao, Q. Ni(II)-catalyzed conia-ene reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with alkynes / Q. Gao, B.F. Zheng, J.H. Li, D. Yang // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – N. 11. – P. 2185-2188.
151. Suama, M. VI. Kinetic and Thermodynamical Control in the Acylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds. Acetylation of Benzoylacetone and Benzoylacetone Anion / M. Suama, Y. Nakao, K. Ichikawa // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1971. – V. 44. – N. 10. – P. 2811-2815.
152. Sanz, R. Brønsted acid-catalyzed benzylation of 1,3-dicarbonyl derivatives / R. Sanz, D. Miguel, A. Martínez, J.M. Álvarez-Gutiérrez, F. Rodríguez // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – N. 10. – P. 2027-2030.

153. Климочкин, Ю.Н. Адамантилирование ацетилацетона / Ю.Н. Климочкин, Т.С. Тилли, И.К. Моисеев // Журн. Орг. Хим. – 1988. – Т. 24. – N. 8. – С. 1780-1781.
154. Moreno-Manas, M. Transformations of  $\beta$ -dicarbonyl compounds by reactions of their transition metal complexes with carbon and oxygen electrophiles / M. Moreno-Manas, J. Marquet, A. Vallribera // Tetrahedron. – 1996. – V. 52. – N. 10. – P. 3377-3401.
155. Wang, Y. Asymmetric  $\alpha$ -alkylation of cyclic  $\beta$ -keto esters and  $\beta$ -keto amides by phase-transfer catalysis / Y. Wang, Y. Li, M. Lian, J. Zhang, Z. Liu, X.Q. Tang, Meng // Org. Biomol. Chem. – 2019. – V. 17. – N. 3. – P. 573-584.
156. Cini, E. Ruthenium-catalysed C-alkylation of 1,3-dicarbonyl compounds with primary alcohols and synthesis of 3-keto-quinolines / E. Cini, E. Petricci, G.I. Truglio, M. Vecchio, M. Taddei // RSC Adv. – 2016. – V. 6. – N. 37. – P. 31386-31390.
157. Pietruszka, J. Laccase-catalysed  $\alpha$ -arylation of cyclic  $\beta$ -dicarbonyl compounds / J. Pietruszka, C. Wang // Green Chem. – 2012. – V. 14. – N. 9. – P. 2402-2409.
158. Liu, P.N. Triflic acid adsorbed on silica gel as an efficient and recyclable catalyst for the addition of  $\beta$ -dicarbonyl compounds to alcohols and alkenes / P.N. Liu, F. Xia, Q.W. Wang, Y.J. Ren, J.Q. Chen // Green Chem. – 2010. – V. 12. – N. 6. – P. 1049-1055.
159. Mignani G. A novel method for the isoprenylation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds / G. Mignani, D. Morel, Y. Colleuille // Tetrahedron Lett. – 1985. – V. 26. – N. 51. – P. 6337-6340.
160. Садыков, Н.С. Алкилирование  $\beta$ -дикарбонильных соединений 1,2-дибромциклогексаном / Н.С. Садыков, С.С. Насибов, Ф.М. Мурадова, Р.Р. Гасимов // Изв. Акад. Наук Сер. Хим. – 1998. – Т. 47. – N. 2. – С. 317-319.
161. Xia, F. Sulfuric acid catalyzed addition of  $\beta$ -dicarbonyl compounds to alcohols under conventional heating and microwave-assisted conditions / F. Xia, Z. Le Zhao, P.N. Liu // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53. – N. 23. – P. 2828-2832.

162. Wang, G.W. Phosphotungstic Acid Catalyzed Direct Benzoylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds / G.W. Wang, Y.B. Shen, X.L. Wu // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 2008. – N. 29. – P. 4999-5004.
163. Liu, P.N. Perchloric acid catalyzed homogeneous and heterogeneous addition of  $\beta$ -dicarbonyl compounds to alcohols and alkenes and investigation of the mechanism / P.N. Liu, L. Dang, Q.W. Wang, S.L. Zhao, F. Xia, Y.J. Ren, Q.G. Xue, J.Q. Chen // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – N. 15. – P. 5017-5030.
164. Wang, C. Method for Direct Synthesis of  $\alpha$ -Cyanomethyl- $\beta$ -dicarbonyl Compounds with Acetonitrile and 1,3-Dicarbonyls / C. Wang, Y. Li, M. Gong, Q. Wu, J. Zhang, J.K. Kim, Y. Wu // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N. 17. – P. 4151-4153.
165. Khafajeh, S.  $\text{Fe}(\text{HSO}_4)_3$ : An efficient, heterogeneous and reusable catalyst for C-alkylation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds / S. Khafajeh, B. Akhlaghinia, S. Rezazadeh, H. Eshghi // *J. Chem. Sci.* – 2014. – V. 126. – N. 6. – P. 1903-1912.
166. Qureshi, Z.S. Amberlyst-15® in ionic liquid: an efficient and recyclable reagent for the benzoylation and hydroalkylation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds / Z.S. Qureshi, K.M. Deshmukh, P.J. Tambade, B.M. Bhanage // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – N. 4. – P. 724-729.
167. Ахмедов, Ш.Т. Алкилирование  $\beta$ -дикарбонильных соединений 1,2,3-тригалогенпропанами как метод синтеза  $\beta$ -замещенных фуранов / Ш.Т. Ахмедов, И.С. Садыхов, А.М. Исмаилов // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 1986. – N. 12. – С. 1602-1606.
168. Marchetti, P. Reactions of 2-bromopropanamides with conjugated bases of representative  $\beta$ -dicarbonyl compounds. Synthesis of 2,5-dioxopyrrolidines and oxazolidine-4-ones / P. Marchetti // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – N. 21. – P. 4121-4123.
169. Маххарамов, А.М. Алкилирование  $\beta$ -дикарбонильных соединений как метод получения функционализированных дигидрофуранов / А.М. Маххарамов, Н.Д. Садыкова, И.Г. Маммадов, М.А. Аллахвердиев // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 2009. – N. 4. – С. 514-518.

170. Евстигнеева, Р.Г. Тонкий органический синтез / Р.Г. Евстигнеева – М.: Химия. – 1991. – С. 69-70.
171. Hussein, M.A. An efficient method for retro-Claisen-type C–C bond cleavage of diketones with tropylium catalyst / M.A. Hussein, V.T. Huynh, R. Hommelsheim, R.M. Koenigs, T.V. Nguyen // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – N. 92. – P. 12970-12973.
172. Xie, F. Base-catalyzed retro-Claisen condensation: a convenient esterification of alcohols via C–C bond cleavage of ketones to afford acylating sources / F. Xie, F. Yan, M. Chen, M. Zhang // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – N. 56. – P. 29502-29508.
173. Jukic, M. Recent advances in the retro-Claisen reaction and its synthetic applications / M. Jukic, D. Sterk, Z. Casar // *Curr. Org. Syn.* – 2012. – V. 9. – N. 4. – P. 488-512.
174. Kawata, A. Indium-Catalyzed Retro-Claisen Condensation / A. Kawata, K. Takata, Y. Kuninobu, K. Takai // *Angew. Chem.* – 2007. – V. 119. – N. 41. – P. 7939-7941.
175. Yang, D. Synthesis of Trifluoromethyl Ketones via Tandem Claisen Condensation and Retro-Claisen C–C Bond-Cleavage Reaction / D. Yang, Y. Zhou, N. Xue, J. Qu // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – N. 8. – P. 4171-4176.
176. Chen, Y. Elaboration of 2-(trifluoromethyl)indoles via a cascade coupling/condensation/deacylation Process / Y. Chen, Y. Wang, Z. Sun, D. Ma // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – N. 4. – P. 625-628.
177. Ballini, R. Retro Claisen cleavage of  $\alpha$ -nitrocycloalkanones using trimethylsilylmethylmagnesium chloride (Peterson reagent): Synthesis of functionalized  $\beta$ -keto-trimethylsilanes / R. Ballini, G. Bartoli, R. Giovannini, E. Marcantoni, M. Petrini // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – N. 20. – P. 3301-3304.
178. Biswas, S. An Efficient Iron-Catalyzed Carbon–Carbon Single-Bond Cleavage via Retro-Claisen Condensation: A Mild and Convenient Approach to Synthesize a Variety of Esters or Ketones / S. Biswas, S. Maiti, U. Jana // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – V. 2010. – N. 15. – P. 2861-2866.

179. Tkachenko, I.M. Convenient Synthesis of Ethyl 5-Oxohomoadamantane-4-carboxylate: A Useful Precursor of Polyfunctional Homoadamantanes / I.M. Tkachenko, V.B. Rybakov, Y.N. Klimochkin // *Synthesis*. – 2019. – V. 51. – N. 06. – P. 1482-1490.
180. Buchner, E. Synthese von Keton säure äthern aus Aldehyden und Diazoessig äther / E. Buchner, T. Curtius // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1885. – Bd. 18. – H. 2. – S. 2371-2377.
181. Schlotterbeck, F. Umwandlung von Aldehyden in Ketone durch Diazomethan / F. Schlotterbeck // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1907. – Bd. 40. – H. 1. – S. 479-483.
182. Schlotterbeck, F. Umwandlung von Aldehyden in Ketone durch Diazomethan. (Erwiderung an Hrn. H. Meyer) / F. Schlotterbeck // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1907. – Bd. 40. – H. 2. – S. 1826-1827.
183. Hosmane, R.S. Paradigms and paradoxes: Diazomethane and ethyl diazoacetate: The role of substituent effects on stability / R.S. Hosmane, J.F. Liebman // *J. Struct. Chem.* – 2002. – V. 13. – N. 5-6. – P. 501-503.
184. Kepp, K.P. A quantitative scale of oxophilicity and thiophilicity / K.P. Kepp // *Inorg. Chem.* – 2016. – V. 55. – N. 18. – P. 9461-9470.
185. Dowdy, D. The Friedel–Crafts acetylation of naphthalene in 1,2-dichloroethane solution. Kinetics and mechanism / D. Dowdy, P.H. Gore, D.N. Waters // *J. Chem. Soc. Perkin 2.* – 1991. – N. 8. – P. 1149-1159.
186. Rubottom, G.M. Peracid oxidation of trimethylsilyl enol ethers: A facile  $\alpha$ -hydroxylation procedure / G.M. Rubottom, M.A. Vazquez, D.R. Pelegrina // *Tetrahedron Lett.* – 1974. – V. 15. – N. 49-50. – P. 4319-4322.
187. Brook, A.G. 1,4-Silyl rearrangements of siloxyalkenes to siloxyketones during peroxidation / A.G. Brook, D.M. Macrae // *J. Organomet. Chem.* – 1974. – V. 77. – N. 2. – P. 19-21.
188. Hassner, A. Synthetic methods. VIII. Hydroxylation of carbonyl compounds via silyl enol ethers / A. Hassner, R.H. Reuss, H.W. Pinnick // *J. Org. Chem.* – 1975. V. 40. – N. 23. – P. 3427-3429.



189. Christoffers, J.  $\alpha$ -Hydroxylation of  $\beta$ -Dicarbonyl Compounds / J. Christoffers, A. Baro, T. Werner // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346. – N. 2-3. – P. 143-151.
190. Adam, W. Highly efficient hydroxylation of carbonyl compounds with dimethyldioxirane / W. Adam, F. Prechtel // *Chem. Ber.* – 1991. – V. 124. – N. 10. – P. 2369-2372.
191. Tsang, A.S.K. Factors that control C–C cleavage versus C–H bond hydroxylation in copper-catalyzed oxidations of ketones with O<sub>2</sub> / A.S.K. Tsang, A. Kapat, F. Schoenebeck // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – N. 2. – P. 518-526.
192. Pažický, M. Efficient synthesis of 2-alkyl-2-hydroxy-6-X-1-tetralones / M. Pažický, V. Semak, B. Gášpár, A. Bílešová, M. Sališová, A. Boháč // *ARKIVOC.* – 2008. – V. 8. – P. 225-241.
193. Chen, B.C.  $\alpha$ -Hydroxylation of Enolates and Silyl Enol Ethers / B.C. Chen, P. Zhou, F.A. Davis, E. Ciganek // *Org. React.* / Ed. L.E. Overman – Hoboken, 2003. – V. 62. – P. 1-356.
194. Adam, W. Formation of <sup>1</sup>O<sub>2</sub> in the Reversible Autoxidation of Enolates Derived from Carboxylic Acids / W. Adam, O. Cueto, H. Rebollo // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1982. – V. 21. – N. 1. – P. 75-75.
195. Yaremenko, I.A. Rearrangements of organic peroxides and related processes / I.A. Yaremenko, V.A. Vil, D.V. Demchuk, A.O. Terent'ev // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016. – V. 12. – N. 1. – P. 1647-1748.
196. Radhakrishnamurti, P.S. Oxidation of aliphatic ketones, substituted acetophenones & cyclic ketones by potassium permanganate / P.S. Radhakrishnamurti, M.D. Rao // *Ind. J. Chem.* – 1977. – N. 15A. – P. 524-527.
197. Jáky, M. Kinetics and mechanism of the oxidation of acetylacetone by permanganate ion / M. Jáky, J. Szammer, E. Simon-Trompler // *Int. J. Chem. Kinet.* – 2006. – V. 38. – N. 7. – P. 444-450.
198. Iglesias, E. Determination of keto–enol equilibrium constants and the kinetic study of the nitrosation reaction of  $\beta$ -dicarbonyl compounds / E. Iglesias // *J. Chem. Soc., Perkin 2.* – 1997. – N. 3. – P. 431-440.

199. Beloso, P.H. Nitrosation of Meldrum's acid (2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione) and ethyl acetoacetate / P.H. Beloso, P. Roy, D.L.H. Williams // *J. Chem. Soc., Perkin 2.* – 1991. – N. 1. – P. 17-21.
200. Zhang, X.W. Transition-metal-free oxychlorination of alkenyl oximes: in situ generated radicals with tert-butyl nitrite / X.W. Zhang, Z.F. Xiao, M.M. Wang, Y.J. Zhuang, Y.B. Kang // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V. 14. – N. 30. – P. 7275-7281.
201. Кислый, В.П. Синтез  $\alpha$ -функциональных нитросоединений нитрованием активированных карбонильных соединений в двухфазной системе / В.П. Кислый, А.Л. Лайктер, Б.И. Уграк, В.В. Севенов // *Изв. АН. Сер. Хим.* – 1994. – N. 1. – С. 76-79.
202. Zhang, X.W. Metal-Free Autoxidative Nitroxylation of Alkenyl Oximes with Molecular Oxygen / X.W. Zhang, Z.F. Xiao, Y.J. Zhuang, M.M. Wang, Y.B. Kang // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – V. 358. – N. 12. – P. 1942-1945.
203. Li, P. tert-Butyl Nitrite (TBN) as a Versatile Reagent in Organic Synthesis / P. Li, X. Jia // *Synthesis.* – 2018. – V. 50. – N. 04. – P. 711-722.
204. Ebersson, L. Electron transfer reactions in organic chemistry. VI. Possible role of electron transfer in aromatic nitration by nitrosonium and nitronium ion / L. Ebersson, F. Radner // *Acta Chem. Scand. B.* – 1984. – V. 38. – N. 10. – P. 861-870.
205. Tkachenko, I.M. Wagner–Meerwein type rearrangement in 5-oxohomoadamantane series / I.M. Tkachenko, P.A. Mankova, V.B. Rybakov, E.V. Golovin, Y.N. Klimochkin // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – V. 18. – N. 3. – P. 465-478.
206. Ткаченко, И.М. Синтез и химические свойства этиловых эфиров 4-R-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоновой кислоты / И.М. Ткаченко, П.А. Манькова, Е.А. Ивлева, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов». Екатеринбург. – 2018. – С. 265.

207. Le Noble, W.J. Oxygen vs carbon alkylation of ethyl acetoacetate / W.J. Le Noble, H.F. Morris // *J. Org. Chem.* – 1969. – V. 34. – N. 6. – P. 1969-1973.
208. Jackman, L.M. Structure and reactivity of alkali metal enolates / L.M. Jackman, B.C. Lange // *Tetrahedron.* – 1977. – V. 33. – N. 21. – P. 2737-2769.
209. Cope, A.C. The alkylation of esters and nitriles / A.C. Cope, H.L. Holmes, H.O. House // *Org. React.* / Ed. R. Adams – Hoboken, 1957. – V. 9. – P. 107-331.
210. Clayden, J. Organic Chemistry 1st Edition / J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers – Oxford university: New York – 2000, P. 1508.
211. Wynberg, H. The Reimer–Tiemann Reaction / H. Wynberg, E.W. Meijer // *Org. React.* / Ed. W.G. Dauben – Hoboken, 2004. – V. 28. – P. 1-36.
212. Mahalingam, S.M. Propargyl bromide as an excellent  $\alpha$ -bromoacetone equivalent: Convenient and new route to  $\alpha$ -aroylacetones / S.M. Mahalingam, I.S. Aidhen // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – N. 1. – P. 349-351.
213. Menashe, N. Hydration of alkynes in anhydrous medium with formic acid as water donor / N. Menashe, Y. Shvo // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – N. 26. – P. 7434-7439.
214. Liu, H. A combination system of p-toluenesulfonic acid and acetic acid for the hydration of alkynes / H. Liu, Y. Wei, C. Cai // *Synlett.* – 2016. – V. 27. – N. 16. – P. 2378-2383.
215. Bergmann, E.D. The Michael Reaction / E.D. Bergmann, D. Ginsburg, R. Pappo // *Org. React.* / Ed. R. Adams – Hoboken, 2004. – V. 10. – P. 179-556.
216. Tzalis, D. Ru-centered coordination complexes as a new phase transfer catalyst for alkylation of enolates and Michael additions / D. Tzalis, P. Knochel // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. 40 – N. 19. – P. 3685-3688.
217. Hoye, T.R. Amidoacetone enolate anions: alkylation and Michael reaction / T.R. Hoye, S.R. Duff, R.S. King // *Tetrahedron Lett.* – 1985. – V. 26. – N. 29. – P. 3433-3436.
218. RajanBabu, T.V. Addition of ketene trimethylsilyl acetals to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones: a new strategy for Michael addition of ester enolates / T.V. RajanBabu // *J. Org. Chem.* – 1984. – V. 49. – N. 12. – P. 2083-2089.

219. Ji, J. Catalytic enantioselective conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes / J. Ji, D.M. Barnes, J. Zhang, S.A. King, S.J. Wittenberger, H.E. Morton // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – V. 121. – N. 43. – P. 10215-10216.
220. Itoh, K. A new method for enol lactone synthesis by a Michael addition/cyclization sequence / K. Itoh, S. Kanemasa // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – N. 9. – P. 1799-1802.
221. Ranu, B.C. Ionic liquid as catalyst and reaction medium. The dramatic influence of a task-specific ionic liquid [bmIm]OH, in Michael addition of active methylene compounds to conjugated ketones, carboxylic esters, and nitriles / B.C. Ranu, S. Banerjee // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – N. 14. – P. 3049-3052.
222. Wu, F. Construction of Quaternary Stereocenters by Efficient and Practical Conjugate Additions to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones with a Chiral Organic Catalyst / F. Wu, H. Li, R. Hong, L. Deng // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – N. 6. – P. 947-950.
223. Bensa, D. P-BEMP: a new efficient and commercially available user-friendly and recyclable heterogeneous organocatalyst for the Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds / D. Bensa, T. Constantieux, J. Rodriguez // *Synthesis.* – 2004. – V. 2004. – N. 06. – P. 923-927.
224. Hara, T. Highly efficient C–C bond-forming reactions in aqueous media catalyzed by monomeric vanadate species in an apatite framework / T. Hara, S. Kanai, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa, K. Kaneda // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – N. 19. – P. 7455-7462.
225. Ding, R. Expanding the scope of Lewis acid catalysis in water: remarkable ligand acceleration of aqueous ytterbium triflate catalyzed Michael addition reactions / R. Ding, K. Katebzadeh, L. Roman, K.E. Bergquist, U.M. Lindström // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – N. 1. – P. 352-355.
226. Хачатрян, Д.С. Карбонат калия как основание для генерации карбанионов из СН-кислот в органическом синтезе / Д.С. Хачатрян, К.Р. Матевосян. // *Изв. АН Сер. Хим.* – 2016. – N. 1. – С. 14-28.

227. Zhang, Z. Mechanochemical Michael reactions of chalcones and azachalcones with ethyl acetoacetate catalyzed by  $K_2CO_3$  under solvent-free conditions / Z. Zhang, Y.W. Dong, G.W. Wang, K. Komatsu // Chem. Lett. – 2004. – V. 33. – N. 2. – P. 168-169.
228. Safaei-Ghomi, J. An improved procedure for the Robinson annulation reaction of some chalcones catalyzed by  $K_2CO_3$  under ultrasound / J. Safaei-Ghomi, Z. Alishahi // Org. Prep. Proc. Int. – 2006. – V. 38. – N. 4. – P. 417-422.
229. Robinson, B.A. Kinetics of alkaline hydrolysis of organic esters and amides in neutrally-buffered solution / B.A. Robinson, J.W. Tester // Int. J. Chem. Kinet. – 1990. – V. 22. – N. 5. – P. 431-448.
230. Crossman, A.S. Synthesis of Sterically Hindered  $\beta$ -Diketones via Condensation of Acid Chlorides with Enolates / A.S. Crossman, A.T. Larson, J.X. Shi, S.M. Krajewski, E.S. Akturk, M.P. Marshak // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. – N. 11. – P. 7434-7442.
231. Gogan, F. Claisen-Haase rearrangement of enol esters / F. Gogan, A.E. O'Briain, E.M. Philbin, N.S. O'Connor, R.F. Timoney, T.S. Wheeler // Tetrahedron. – 1958. – V. 3. – N. 2. – P. 140-143.
232. Maejima, S. Visible Light/Molecular-Iodine-Mediated Intermolecular Spirolactonization Reaction of Olefins with Cyclic Ketones / S. Maejima, E. Yamaguchi, A. Itoh // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. – N. 15. – P. 9519-9531.
233. Maejima, S. *trans*-Diastereoselective Syntheses of  $\gamma$ -Lactones by Visible Light-Iodine-Mediated Carboesterification of Alkenes / S. Maejima, E. Yamaguchi, A. Itoh // ACS Omega. – 2019. – V. 4. – N. 3. – P. 4856-4870.
234. Miao, C.B.  $I_2$ -Catalyzed direct  $\alpha$ -hydroxylation of  $\beta$ -dicarbonyl compounds with atmospheric oxygen under photoirradiation / C.B. Miao, Y.H. Wang, M.L. Xing, X.W. Lu, X.Q. Sun, H.T. Yang // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – N. 22. – P. 11584-11589.
235. Nordlander, J.E. Solvolysis of 1-Adamantylcarbinyl and 3-Homoadamantyl Derivatives. Mechanism of the Neopentyl Cation Rearrangement / J.E.

- Nordlander, S.P. Jindal, P. von R. Schleyer, R.C. Fort Jr, J.J. Harper, R.D. Nicholas // *J. Am. Chem. Soc.* – 1966. – V. 88 – N. 19. – P. 4475-4484.
236. Nordlander, J.E. Acetolysis of 4-homoadamantyl tosylate. Multiple degenerate rearrangements and mechanism / J.E. Nordlander, J.B. Hamilton Jr, F.Y. Wu, S.P. Jindal, R.R. Gruetzmacher // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – V. 98. – N. 21. – P. 6658-6669.
237. Mlinaric-Majerski, K. 4-Homoadamantyl cation. III. Sulfuric acid catalyzed rearrangement of 4-homoadamantanol-5-<sup>13</sup>C / K. Mlinaric-Majerski, Z. Majerski, E. Pretsch // *J. Org. Chem.* – 1976. – V. 41. – N. 4. – P. 686-690.
238. Баймуратов, М.Р. Синтез  $\gamma$ -сультонов на основе превращений олефинов адамантанового ряда / М.Р. Баймуратов, М.В. Леонова, В.Б. Рыбаков, Ю.Н. Климочкин // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 2015. – Т. 51. – N. 6. – С. 582-585.
239. Леонова, М.В. Реакции  $\gamma$ -сультонов содержащих полициклический фрагмент / М.В. Леонова, М.Р. Баймуратов, Ю.Н. Климочкин // *Журн. Орг. Хим.* – 2017. – Т. 53. – N. 3. – С. 326-334.
240. Baimuratov, M.R. Reactions of tetracyclic  $\gamma$ -sultones with N-nucleophiles. Novel synthesis of 3,4-disubstituted homoadamantanes / M.R. Baimuratov, M.V. Leonova, V.A. Shiryayev, Y.N. Klimochkin // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73. – N. 43. – P. 6101-6108.
241. Kitagawa, T. Solvolysis of [3-<sup>13</sup>C]-4-homoadamantyl tosylate. Limited degeneracy of 4-homoadamantyl cation via multiple Wagner-Meerwein rearrangement and vicinal hydride shifts under solvolytic conditions / T. Kitagawa, T. Okazaki, K. Komatsu, K. Takeuchi // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – N. 27. – P. 7891-7898.
242. Okazaki, T. Solvolysis of 3-substituted 4-homoadamantyl methanesulphonates. Can the  $\beta$ -substituent effect distinguish between classical and non-classical ion intermediates / T. Okazaki, T. Kitagawa, K.I. Takeuchi // *J. Phys. Org. Chem.* – 1994. – V. 7. – N. 9. – P. 485-494.

243. Maeda, K. Stereoselective synthesis of 4-hydroxy-2-phenylproline framework / K. Maeda, R.A. Miller, R.H. Szumigala jr, A. Shafiee, S. Karady, J.D. Armstrong III // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – N. 9. – P. 1545-1549.
244. Muñoz, M.P. Triflic Acid Mediated Dealkylative Lactonisation via NMR-Observable Alkyloxonium Intermediates / M.P. Muñoz, G.C. Lloyd-Jones // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – V. 2009. – N. 4. – P. 516-524.
245. Lee, D.G. Basicity of aliphatic esters / D.G. Lee, M.H. Sadar // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – V. 96. – N. 9. – P. 2862-2867.
246. Edward, J.T. Protonation of The Amide Group: I. The Basicities of Substituted Benzamides / J.T. Edward, H.S. Chang, K. Yates, R. Stewart // *Can. J. Chem.* – 1960. – V. 38. – N. 9. – P. 1518-1525.
247. Gillespie, R.J. 500. Cryoscopic measurements in sulphuric acid. Part IV. Reactions of ionised sulphates in sulphuric oleum. Self-ionisation equilibria in sulphuric acid, and ionic equilibria in oleum. The polysulphuric acids / R.J. Gillespie // *J. Chem. Soc. Res.* – 1950. – P. 2516-2531.
248. Liler, Von M. Reaction mechanisms in sulphuric acid and other strong acid solutions / *Organic Chemistry / Von M. Liler* – Elsevier: London–New York – 1971. – P. 167–305.
249. Yates, K. Mechanisms of ester hydrolysis in aqueous sulfuric acids / K. Yates, R.A. McClelland // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – N. 11. – P. 2686-2692.
250. Birladeanu jr, L.S The story of the Wagner-Meerwein rearrangement / L.S. Birladeanu jr // *J. Chem. Educ.* – 2000. – V. 77. – N. 7. – P. 858.
251. Ткаченко, И.М. Превращения каркасных аналогов ацетоуксусного эфира / И.М. Ткаченко // В сб. тез. докл. «XVIII Российской молодежной научной конференции с международным участием». Екатеринбург. – 2018. – С. 434.
252. Wroblewski, A., The Schmidt reaction / A. Wroblewski, T.C. Coombs, C.W. Huh, S.W. Li, J. Aubé // *Org. React.* / Ed. S.E. Denmark, 2004. – V. 78. – P. 1-320.
253. Колдобский, Г.И. Реакция Шмидта с альдегидами и карбоновыми кислотами / Г.И. Колдобский, Г.А. Островский, Б.В. Гидаспов // *Усп. Хим.* – 1978. – Т. 47. – N. 11. – С. 2044-2064.

254. Колдобский, Г.И. Применение реакции Шмидта для получения тетразолов / Г.И. Колдобский, Г.А. Островский, Б.В. Гидаспов // Хим. Гетероцикл. Соед. – 1975. – N. 6. – С. 723-735.
255. Yamamoto, T. Wickerols A and B: novel anti-influenza virus diterpenes produced by *Trichoderma atroviride* FKI-3849 / T. Yamamoto, N. Izumi, H. Ui, A. Sueki, R. Masuma, K. Nonaka, T. Hirose, T. Sunazuka, T. Nagai, H. Yamada, S. Omura, K. Shiomi // *Tetrahedron*. – 2012. – N. 68. – P. 9267–9271.
256. Zefirova, O.N. Design, synthesis and bioactivity of simplified taxol analogues on the basis of bicyclo[3.3.1]nonane derivatives / O.N. Zefirova, E.V. Nurieva, H. Lemcke, A.A. Ivanov, N.V. Zyk, D.G. Weiss, N.S. Zefirov // *Mend. Commun.* – 2008. – V. 18. – N. 4. – P. 183-185.
257. Schulte, G. Upial, a sesquiterpenoid bicyclo[3.3.1]nonane aldehyde lactone from the marine sponge *Dysidea fragilis* / G. Schulte, P.J. Scheuer, O.J. McConnell // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – N. 3. – P. 552-554.
258. Zhu, H. Sophopterocarpan A, a novel pterocarpine derivative with a benzotetrahydrofuran-fused bicyclo[3.3.1]nonane from *Sophora flavescens* / H. Zhu, Y.N. Yang, K. Xu, J. Xie, Z.M. Feng, J.S. Jiang, P.C. Zhang // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – N. 26. – P. 5480-5483.
259. Zhu, Y. Asymmetric Retro-Claisen Reaction by Chiral Primary Amine Catalysis / Y. Zhu, L. Zhang, S. Luo // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – N. 12. – P. 3978-3981.
260. Grenning, A.J. Deacylative allylation: allylic alkylation via retro-Claisen activation / A.J. Grenning, J.A. Tunge // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – N. 37. – P. 14785-14794.
261. Ёатлук, И.П. Ретро расщепление Кляйзена  $\beta$ -дикарбонильных лигандов в алкоголизе хелатов металлов IVB группы / И.П. Ёатлук, С.В. Черняк, А.Л. Суворов, Е.А. Хруст, В.И. Абрамова // *Журн. Общ. Хим.* – 2001. – Т. 71. – N. 6. – С. 965-967.
262. Ткаченко, И.М. Химические превращения  $\beta$ -кетозэфиров в ряду гомоадамантиана / И.М. Ткаченко, П.А. Манькова, Е.В. Головин, Ю.Н.



- Климочкин // В сб. тез. докл. «XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии». Санкт-Петербург. – 2019. – С. 317.
263. Smith Jr, W.T. The synthesis of substituted  $\beta$ -arylglutaric acids / W.T. Smith Jr, P.G. Kort // J. Am. Chem. Soc. – 1950. – V. 72. – N. 5. – P. 1877-1878.
264. Wang, H. Comprehensive Organic Name Reactions / H. Wang – Wiley: Hoboken. – 2010. – P. 9-12.
265. Renfrow, W.B. Preparation of Ketones from  $\alpha,\alpha$ -Disubstituted Acetoacetic Esters / W.B. Renfrow, G.B. Walker // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – V. 70. – N. 11. – P. 3957-3958.
266. Yuan, Y. Efficient Oxidative Cleavage of 1,3-Dicarbonyl Derivatives with Hydrogen Peroxide Catalyzed by Quaternary Ammonium Iodide / Y. Yuan, X. Ji, D. Zhao // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – V. 2010. – N. 27. – P. 5274-5278.
267. Cocker, W. Reactions of some dicarbonyl compounds. Part III. Oxidation of some  $\beta$ -diketones with alkaline hydrogen peroxide / W. Cocker, D.H. Grayson // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1975. – N. 14. – P. 1347-1352.
268. Fry, H.S. The Action of Hydrogen Peroxide upon Simple Carbon Compounds. III. Glycolic Acid / H.S. Fry, K.L. Milstead // J. Am. Chem. Soc. – 1935. – V. 57. – N. 11. – P. 2269-2272.
269. Lopalco, A. Mechanism of decarboxylation of pyruvic acid in the presence of hydrogen peroxide / A. Lopalco, G. Dalwadi, S. Niu, R.L. Schowen, J. Douglas, V.J. Stella // J. Pharm. Sci. – 2016. – V. 105. – N. 2. – P. 705-713.
270. Arjona, O. Remote controlled Haller–Bauer ring opening of bicyclo[2.2.2]octenones / O. Arjona, R. Medel, J. Plumet // Tetrahedron Lett. – 2001. – V. 42. – N. 7. – P. 1287-1288.
271. Gassman, P.G. The cleavage of nonenolizable ketones / P.G. Gassman, J.T. Lumb, F.V. Zalar // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – N. 4. – P. 946-952.
272. Mehta, G. Haller–Bauer reaction revisited: synthetic applications of a versatile C–C bond scission reaction / G. Mehta, R.V. Venkateswaran // Tetrahedron. – 2000. – V. 56. – N. 11. – P. 1399-1422.

273. Gilday, J.P. Carbon-carbon bond cleavage by the Haller-Bauer and related reactions a review / J.P. Gilday, L.A. Paquette // *Org. Prep. Proced. Int.* – 1990. – V. 22. – N. 2. – P. 167-201.
274. Hauser, C.R. Proportion of Ester Anion and Amide from Esters and Sodium Amide. Carbonation of Esters. Synthesis of Malonic Acid Derivatives / C.R. Hauser, R. Levine, R.F. Kibler // *J. Am. Chem. Soc.* – 1946. – V. 68. – N. 1. – P. 26-29.
275. McClelland, R.A. Alkyl carbon-oxygen bond cleavage in the hydrolysis of imidate esters to amides in acid solution / R.A. McClelland // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – V. 96. – N. 11. – P. 3690-3691.
276. Mc Murry, J. Ester Cleavages via  $S_N2$ -Type Dealkylation / J. Mc Murry // *Org. React.* / Ed. W.G. Dauben – Hoboken, 1977. – V. 24. – P. 187-224.
277. Liotta, D. Phenyl selenide anion, a superior reagent for the  $S_N2$  cleavage of esters and lactones / D. Liotta, U. Sunay, H. Santiesteban, W. Markiewicz // *J. Org. Chem.* – 1981. – V. 46. – N. 13. – P. 2605-2610.
278. Liotta, D. The generation of uncomplexed phenyl selenide anion and its applicability to  $S_N2$ -type ester cleavages / D. Liotta, W. Markiewicz, H. Santiesteban // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 18. – N. 50. – P. 4365-4367.
279. Keinan, E. An improved method for  $S_N2$ -type demethoxycarbonylation of activated esters with 4-aminothiophenol and a cesium catalyst / E. Keinan, D. Eren // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – N. 16. – P. 3165-3169.
280. Sheehan, J.C. Facile Alkyl-Oxygen Ester Cleavage / J.C. Sheehan, G.D. Daves jr // *J. Org. Chem.* – 1964. – V. 29. – N. 7. – P. 2006-2008.
281. Gerschler, J.J. Amide bond cleavage: acceleration due to a 1,3-diaxial interaction with a carboxylic acid / J.J. Gerschler, K.A. Wier, D.E. Hansen. // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – N. 2. – P. 654-657.
282. Menger, F.M. Remote enzyme-coupled amine release / F.M. Menger, M. Ladika // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – N. 10. – P. 3006-3007.
283. Dunn, G.E. An Isotopic Study of the Reducing Action of the Grignard Reagent / G.E. Dunn, J. Warkentin // *Can. J. Chem.* – 1956. – V. 34. – N. 1. – P. 75-84.

284. McBee, E.T. The Reducing Action of Grignard Reagents on Fluorinated Carbonyl Compounds / E.T. McBee, O.R. Pierce, J.F. Higgins // *J. Am. Chem. Soc.* – 1952. – V. 74. – N. 7. – P. 1736-1737.
285. Whitmore, F.C. Abnormal Grignard Reactions. X. Enolizing and Reducing Action of Grignard Reagents upon Diisopropyl Ketone / F.C. Whitmore, R.S. George // *J. Am. Chem. Soc.* – 1942. – V. 64. – N. 6. – P. 1239-1242.
286. Ткаченко, И.М. Химические свойства 5-карбэтокси-4-гомоадамантана / И.М. Ткаченко, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней». Красновидово. – 2017. – С. 246.
287. Ткаченко, И.М. 4-Замещенные этил-5-оксогомоадамантил-4-карбоксилаты в реакциях с нуклеофильными реагентами / И.М. Ткаченко, О.Н. Ульянова, Е.А. Ивлева, Ю.Н. Климошкин // В сб. тез. докл. «XXXII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». Уфа. – 2019. – С. 47.
288. Mariappan, G. The diverse pharmacological importance of pyrazolone derivatives: A Review / G. Mariappan, B.P. Saha, L. Sutharson, G. Ankits, L. Pandey, D. Kumar // *J. Pharm. Res.* – 2010. – V. 3. – N. 12. – P. 2856-2859.
289. Hamama, S.S. Chemistry of pyrazolinones and their applications / S.S. Hamama, W. El-Gohary, G.H. Kuhnert, N.H. Zoorob // *Curr. Org. Chem.* – 2012. – V. 16. – N. 3. – P. 373-399.
290. El-Mekabaty, A. Synthesis of some new fused pyrazole derivatives bearing indole moiety as antioxidant agents / A. El-Mekabaty, H.A. Etman, A. Mosbah // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2016. – V. 53. – N. 3. – С. 894-900.
291. Kumar, K.A. Isoxazoles: molecules with potential medicinal properties / K.A. Kumar, P. Jayaroopa // *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sci.* – 2013. – V. 3. – P. 294-304.
292. Janis, R.A. Drug action and cellular calcium regulation / R.A. Janis, P.J. Silver, D.J. Triggle // *Adv. Drug Res.* – 1987. – V. 16. – P. 309-591.

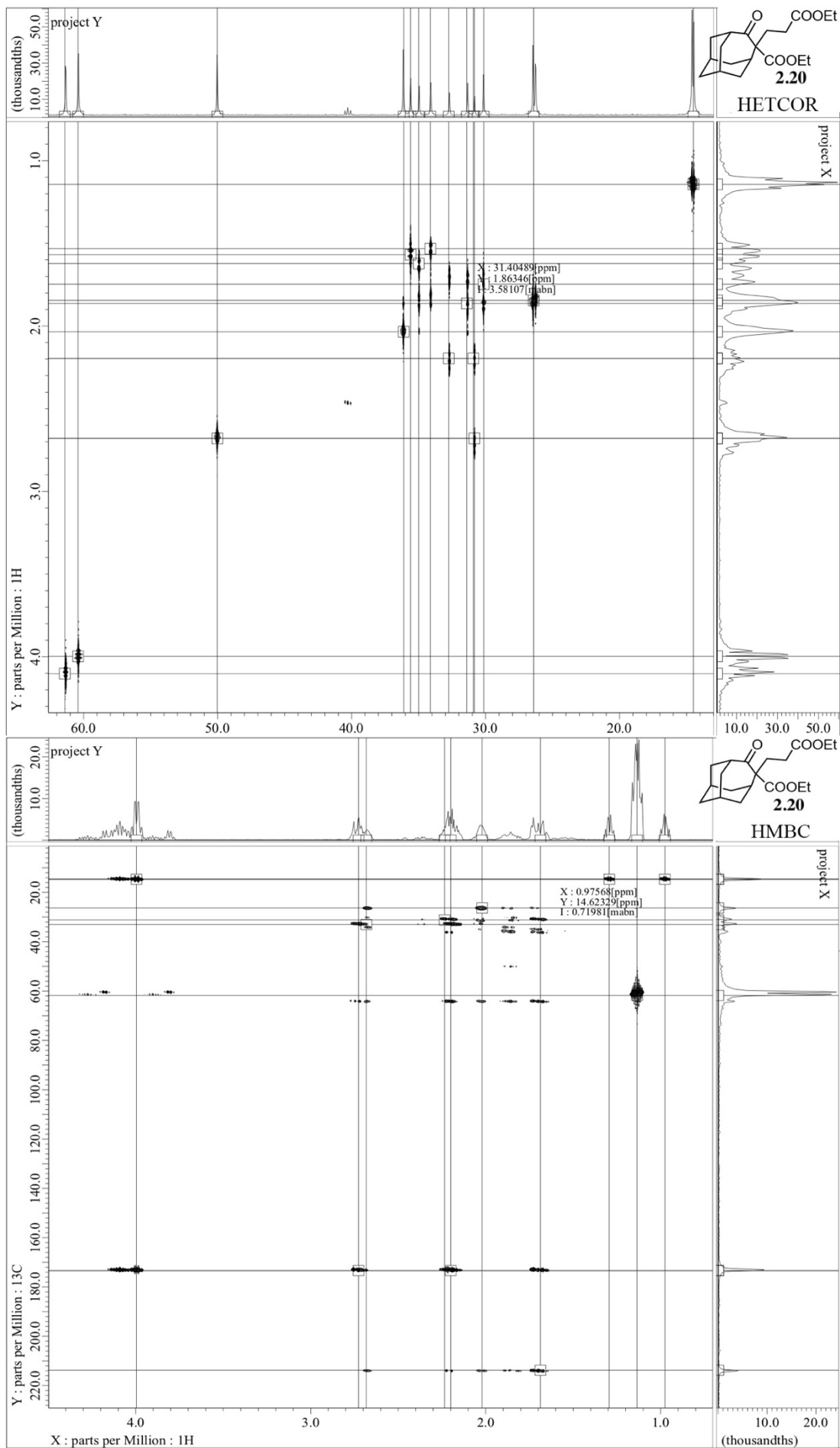
293. Bossert, F. 1,4-Dihydropyridines—a basis for developing new drugs / F. Bossert, W. Vater // *Med. Res. Rev.* – 1989. – V. 9. – N. 3. – P. 291-324.
294. Kappe, C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type – a literature survey / C.O. Kappe // *Eur. J. Med Chem.* – 2000. – V. 35. – N. 12. – P. 1043-1052.
295. Nefzi, A. The current status of heterocyclic combinatorial libraries / A. Nefzi, J.M. Ostresh, R.A. Houghten // *Chem Rev.* – 1997. – V. 97. – N. 2. – P. 449-472.
296. El-Mekabaty, A. Synthesis and evaluation of some novel 3-hetarylindole derivatives as antimicrobial and antioxidant agents / A. El-Mekabaty, H.M. El-Shora // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2018. – V. 54. – N. 6. – P. 618-624.
297. Santhosh, U. Development of a Safe, Scalable Process for the Preparation of an Oxaisoxazolidinone / U. Santhosh, Y.M. Kshirsagar, K. Venkatesan, D. Hazra, J. Kindel, R. Sridharan, S. Nambiar // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2014. – V. 18. – N. 12. – P. 1802-1806.
298. Ma, X. Continuous Flow Process for the Synthesis of Hymexazol / X. Ma, J. Chen, X.A. Du // *Org. Proc. Res. Dev.* – 2019. – V. 23. – N. 6. – P. 1152-1158.
299. Chérest, M. Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones / M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent // *Tetrahedron Lett.* – 1968. – V. 9. – N. 18. – P. 2199-2204.
300. Anh, N.T. Regio-and stereo-selectivities in some nucleophilic reactions / N.T. Anh // *Organic Chemistry Syntheses and Reactivity.* – Springer – Berlin, 1980. – V. 88. – P. 145-162.
301. Ahn, N.T. Theoretical Interpretation of 1–2 Asymmetric Induction. The Importance of Antiperiplanarity / N.T. Ahn, O. Eisenstein // *Nouv. J. Chim.* – 1977. – V. 1. – P. 61-70.
302. Bürgi, H.B. Ab initio study of nucleophilic addition to a carbonyl group / H.B. Bürgi, J.M. Lehn, G. Wipff // *J. Am. Chem. Soc.* – 1974. – V. 96. – N. 6. – P. 1956-1957.

303. Burgi, H.B. Geometrical reaction coordinates. II. Nucleophilic addition to a carbonyl group / H.B. Burgi, J.D. Dunitz, E. Shefter // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – V. 95. – N. 15. – P. 5065-5067.
304. Dunitz, J.D. Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres / J.D. Dunitz, J.M. Lehn, G. Wipff // *Tetrahedron.* – 1974. – V. 30. – N. 12. – P. 1563-1572.
305. Shiryaev, V.A. Molecular design, synthesis and biological evaluation of cage compound-based inhibitors of hepatitis C virus p7 ion channels. / E.V. Radchenko, V.A. Palyulin, N.S. Zefirov, N.I. Bormotov, O.A. Serova, L.N. Shishkina, M.R. Baimuratov, K.M. Bormasheva, Y.A. Gruzd, E.A. Ivleva, M.V. Leonova, A.V. Lukashenko, D.V. Osipov, V.A. Osyanin, A.N. Reznikov, V.A. Shadrikova, A.E. Sibiryakova, I.M. Tkachenko, Yu.N. Klimochkin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – N. 158. – P. 214-235.
306. Hu, L.H. Complex caged polyisoprenylated benzophenone derivatives, sampsoniones A and B, from *Hypericum sampsonii* / L.H. Hu, K.Y. Sim // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. – N. 43. – P. 7999-8002.
307. Yang, X. Homo-adamantane type polyprenylated acylphloroglucinols from *Hypericum pseudohenryi* / X. Yang, W.H. Wang, W.G. Ma, F. Xia, G. Xu // *Tetrahedron.* – 2017. – V. 73. – N. 5. – P. 566-570.
308. Novais, C. Crystal structure of two natural polyprenylated benzophenones from the Brazilian Cerrado, including a new natural product / C. Novais, L. Kato, F.T. Martins, B.G. Vaz, C.M.A. de Oliveira // *Chem. Data Coll.* – 2017. – V. 9. – P. 24-34.
309. Yang, X.W. Polycyclic polyprenylated acylphloroglucinol congeners possessing diverse structures from *Hypericum henryi* / X.W. Yang, M.M. Li, X. Liu, D. Ferreira, Y. Ding, J.J. Zhang, G. Xu // *J. Nat. Prod.* – 2015. – V. 78. – N. 4. – P. 885-895.
310. Liu, X. Hypercohones A–C, acylphloroglucinol derivatives with homo-adamantane cores from *Hypericum cohaerens* / X. Liu, X.W. Yang, C.Q. Chen, C.Y. Wu, J.J. Zhang, J.Z. Ma, G. Xu // *Nat. Prod. Biopros.* – 2013. – V. 3. – N. 5. – P. 233-237.

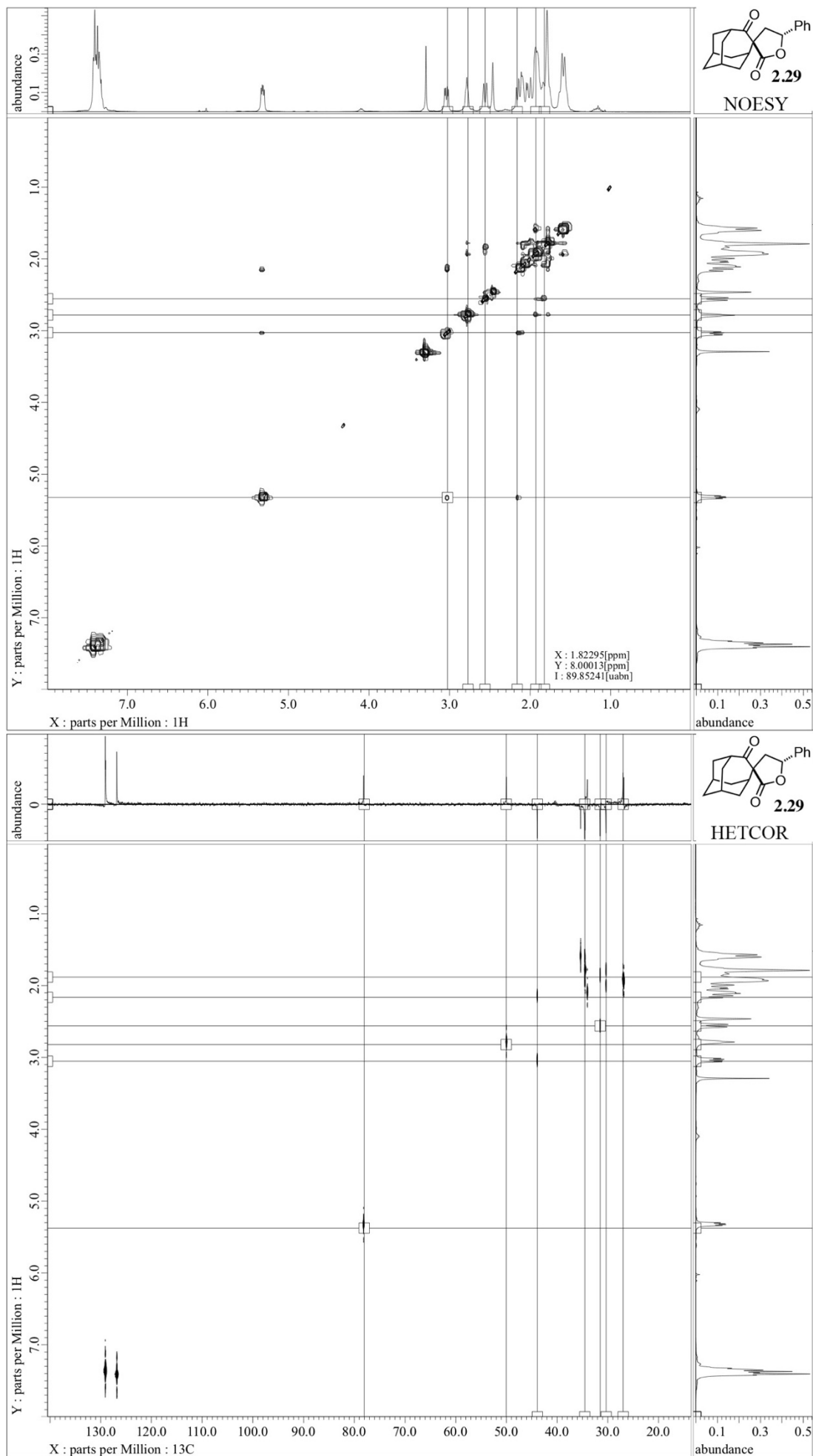
311. Hu, L.H. Sampsoniones A–M, a unique family of caged polyprenylated benzoylphloroglucinol derivatives, from *Hypericum sampsonii* / L.H. Hu, K.Y. Sim // *Tetrahedron*. – 2000. – V. 56. – N. 10. – P. 1379-1386.
312. Дзюба, В.А. Синтез и биологическая активность гидроксамовых кислот с каркасным фрагментом и их комплексов с Cu(2+) и Fe(3+) / В.А. Дзюба, С.Д. Исаев, С.С. Исаева, Ю.Е. Климко, Н.А. Леонтьева, Г.Н. Нецадим, А.Г. Юрченко // *Хим. Фарм. Журн.* – 1987. – Т. 21. – N. 11. – С. 1328-1332.
313. OuYang, B. The minimalist architectures of viroporins and their therapeutic implications / B. OuYang, J.J. Chou // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2014. – V. 1838. – N. 4. – P. 1058-1067.
314. Sze, C.W. Viral membrane channels: role and function in the virus life cycle / C.W. Sze, Y.J. Tan // *Viruses*. – 2015. – V. 7. – N. 6. – P. 3261-3284.
315. Scott, C. Viroporins: structure, function and potential as antiviral targets / C. Scott, S. Griffin // *J. Gen. Virol.* – 2015. – V. 96. – N. 8. – P. 2000-2027.
316. Wang, K. Viral proteins function as ion channels / K. Wang, S. Xie, B. Sun // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2011. – V. 1808. – N. 2. – P. 510-515.
317. Ширяев, В.А. Гетероциклические ингибиторы виропоринов в дизайне противовирусных соединений / В.А. Ширяев, Ю.Н. Климочкин // *Хим. Гетероцикл. Соед.* – 2020. – Т. 56 – N. 6. – С. 626-635.
318. Wetherill, L.F. High-risk human papillomavirus E5 oncoprotein displays channel-forming activity sensitive to small-molecule inhibitors / L.F. Wetherill, K.K. Holmes, M. Verow, M. Müller, G. Howell, M. Harris, S. Griffin // *J. Virol.* – 2012. – V. 86. – N. 9. – P. 5341-5351.
319. Buckwold, V.E. Bovine viral diarrhea virus as a surrogate model of hepatitis C virus for the evaluation of antiviral agents / V.E. Buckwold, B.E. Beer, R.O. Donis // *Antivir. Res.* – 2003. – V. 60. – N. 1. – P. 1-15.
320. Luscombe, C.A. A novel Hepatitis C virus p7 ion channel inhibitor, BIT225, inhibits bovine viral diarrhea virus in vitro and shows synergism with recombinant interferon- $\alpha$ -2b and nucleoside analogues / C.A. Luscombe, Z.

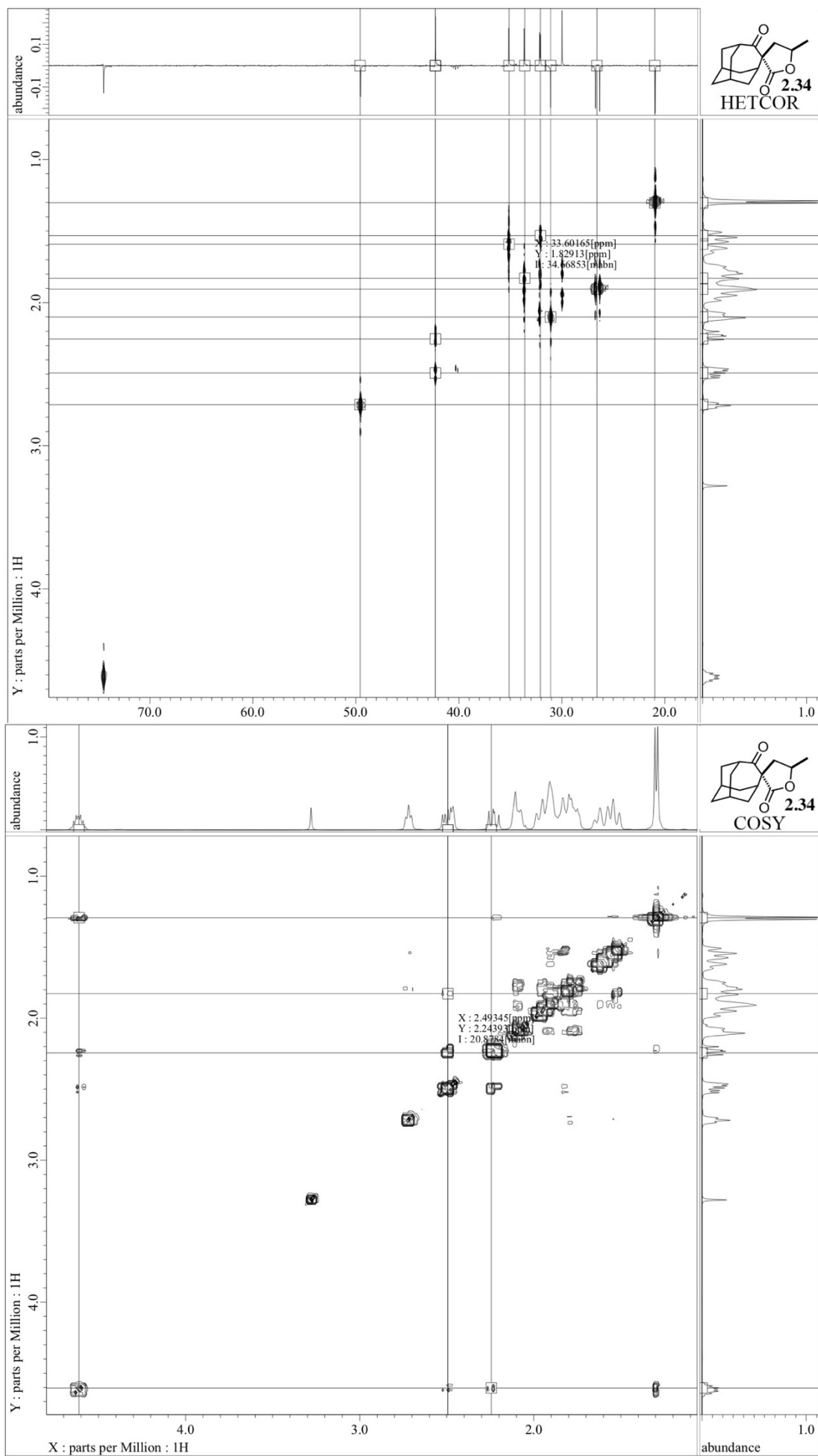
- Huang, M.G. Murray, M. Miller, J. Wilkinson, G.D. Ewart // *Antivir. Res.* – 2010. – V. 86. – N. 2. – P. 144-153.
321. Largo E. Pore-forming activity of pestivirus p7 in a minimal model system supports genus-specific viroporin function / E. Largo, D.P. Gladue, N. Huarte, M.V. Borca, J.L. Nieva // *Antivir. Res.* – 2014. – V. 101. – P. 30-36.
322. Armarego, W.L.F. Chemical methods used in purification / W.L.F. Armarego // *Purification of laboratory chemicals* / Butterworth Heinemann Books – Elsevier – Oxford, 2017. – V. 8. – P. 71-94.
323. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* – 2008. – V. 64. – N. 1. – P. 112-122.
324. Титце, Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер – Москва: Мир, 1999. – С. 704.
325. Cohen, J.B. *Practical Organic Chemistry* / J.B. Cohen – Macmillan: New York, 1920. – P. 356.
326. Peters, J.A. 3,7-Disubstituted bicyclo[3.3.1]nonanes—III: Synthesis and conformation of bicyclo[3.3.1]nonane-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dicarboxylic acid, its dimethyl ester and some other 3,7-disubstituted bicyclo[3.3.1]nonanes; adamantane as an integrated holding system / J.A. Peters, J.D. Remijnse, A. van der Wiele, H. Van Bakkum // *Tetrahedron Lett.* – 1975. – V. 31. – N. 18. – P. 2273-2281.
327. Баранова, В.Г. Основы физико-химических методов анализа и контроль производства изопрена / В.Г. Баранова, А.Г. Панков, Я.И. Турьян // ред. А. М. Кутыина. – Москва: Науч.-исслед. ин-т техн.-экон. исследований, 1965. – С. 78.

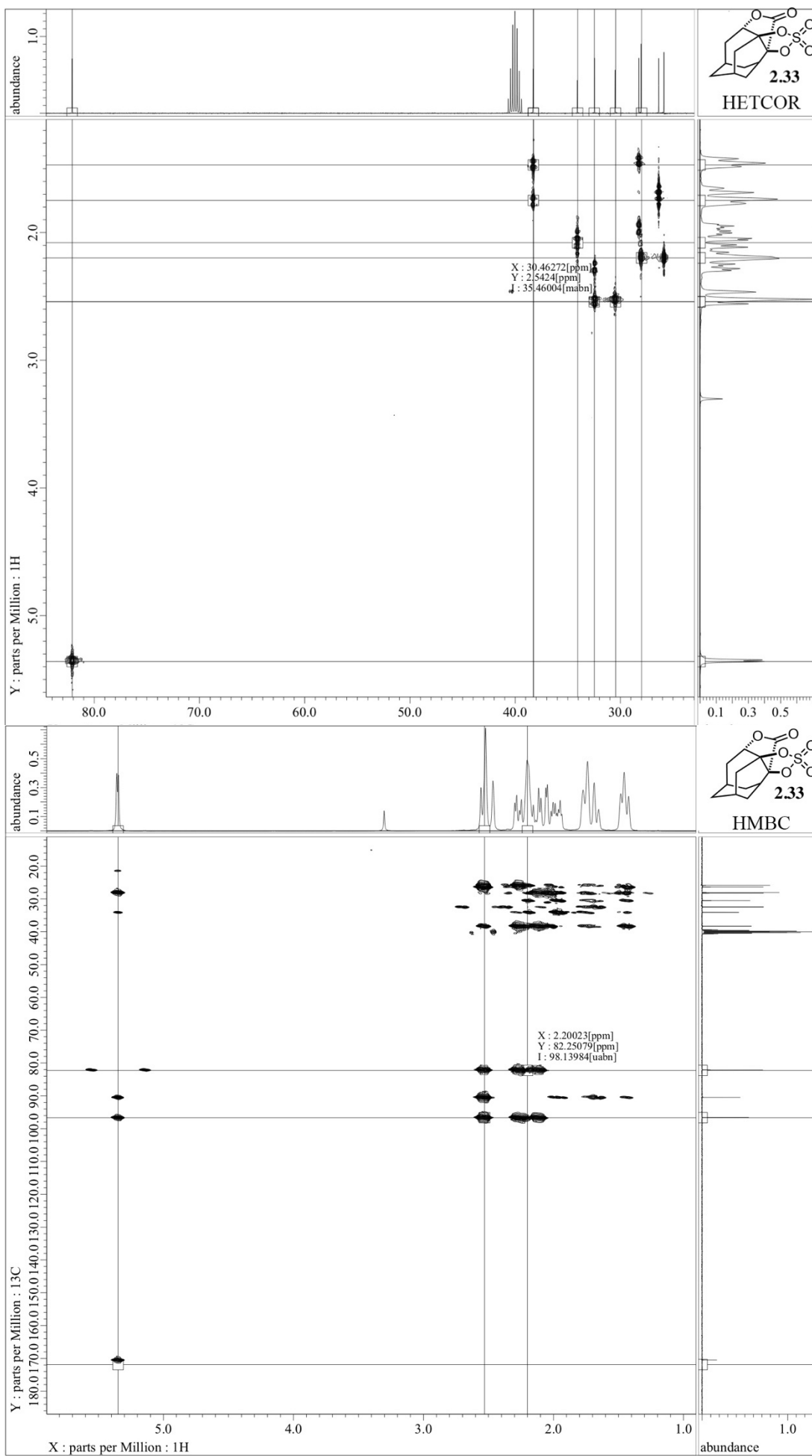
## ПРИЛОЖЕНИЕ

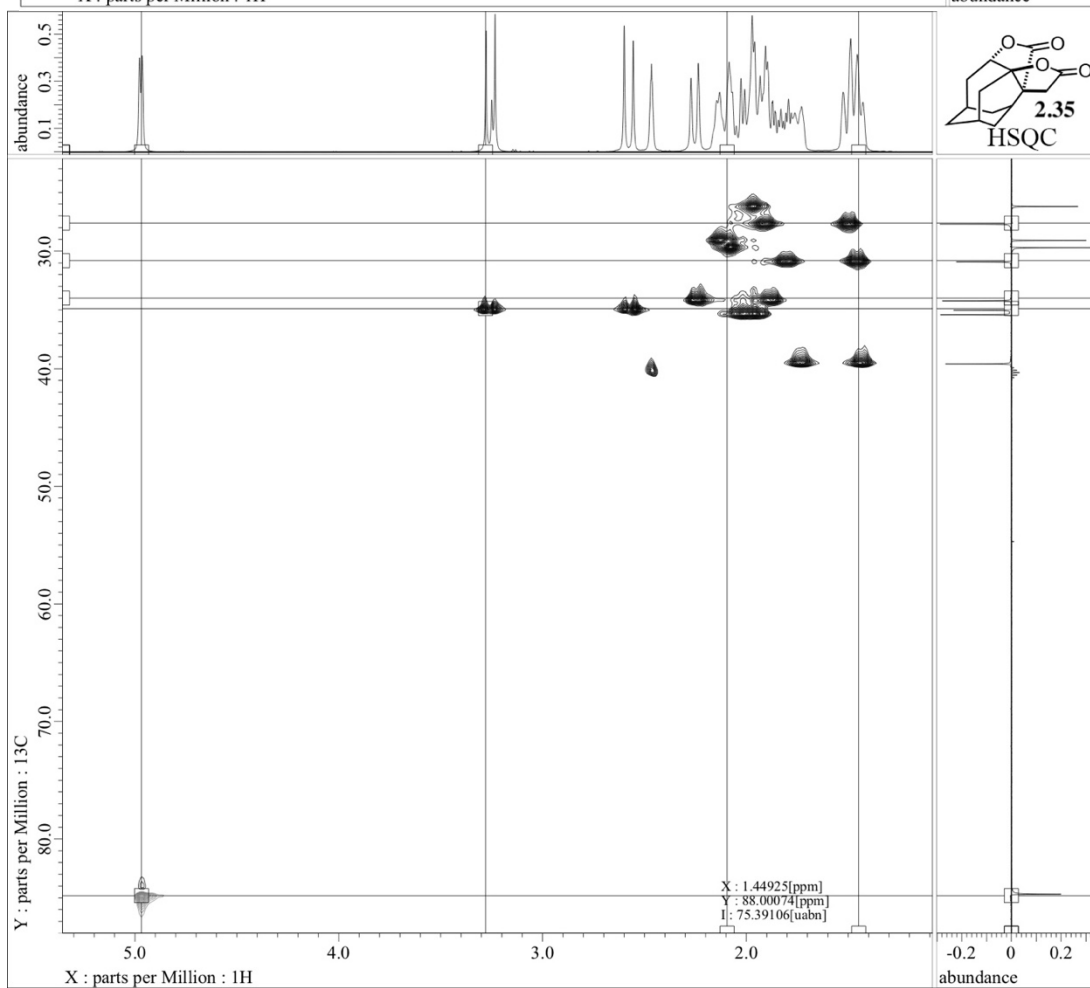
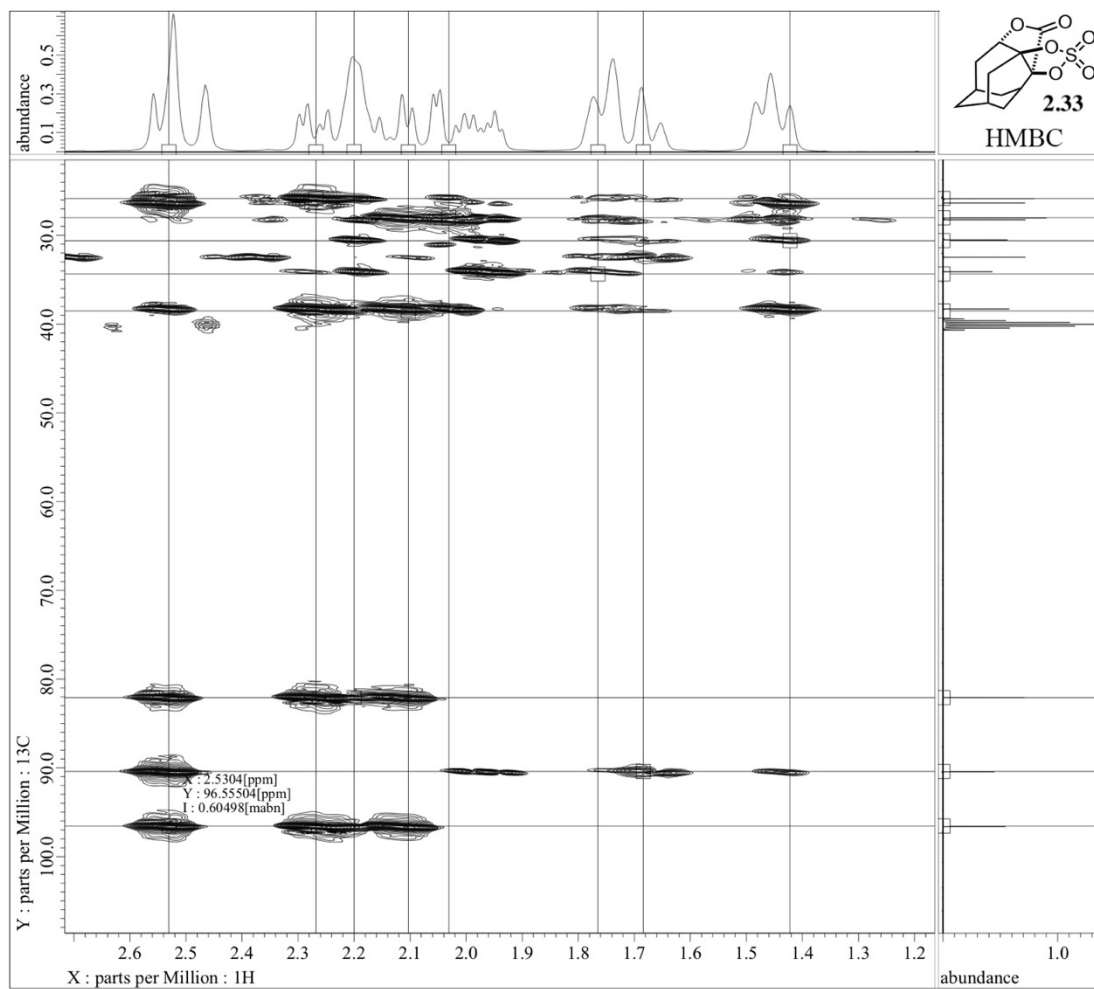


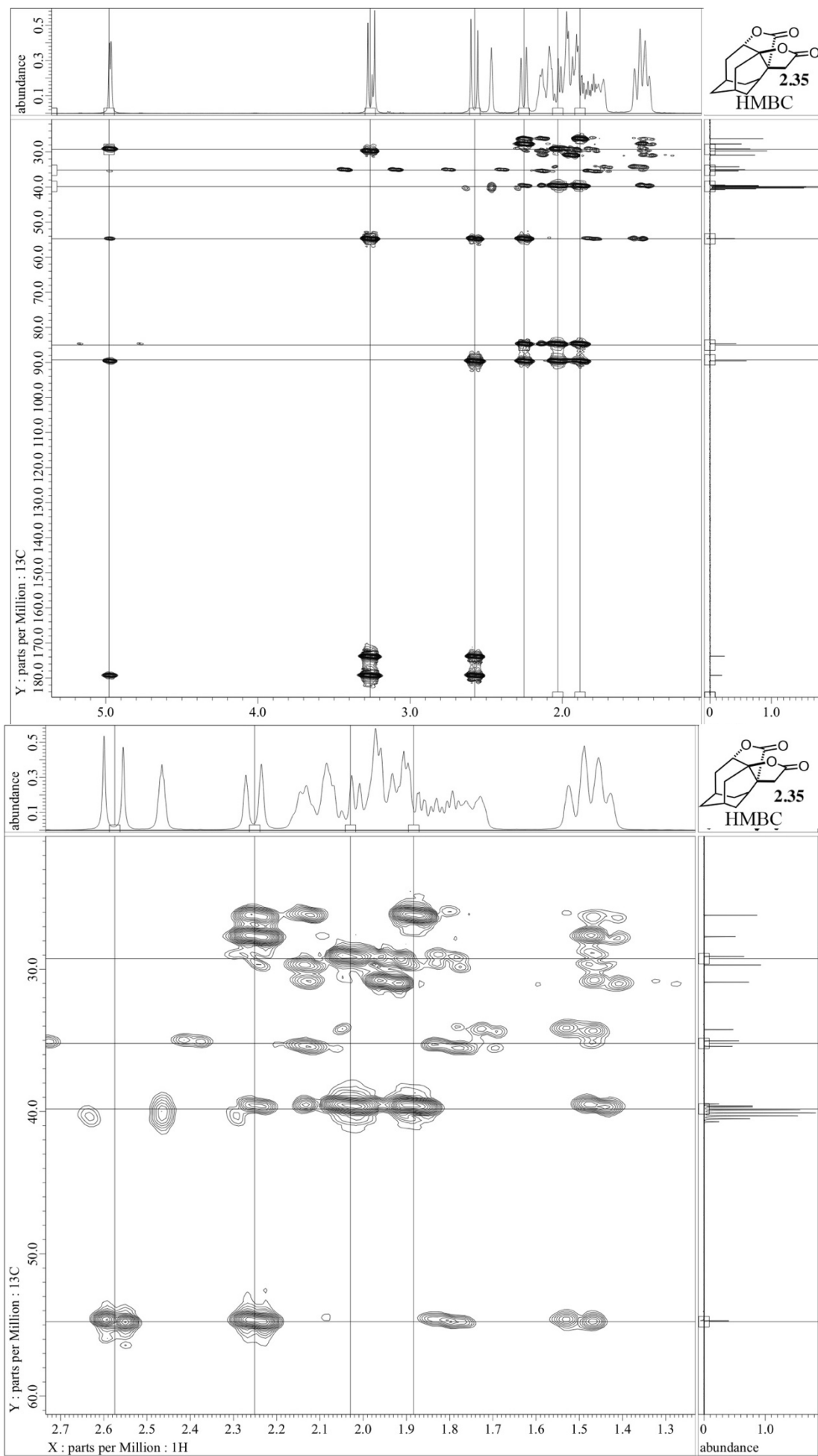


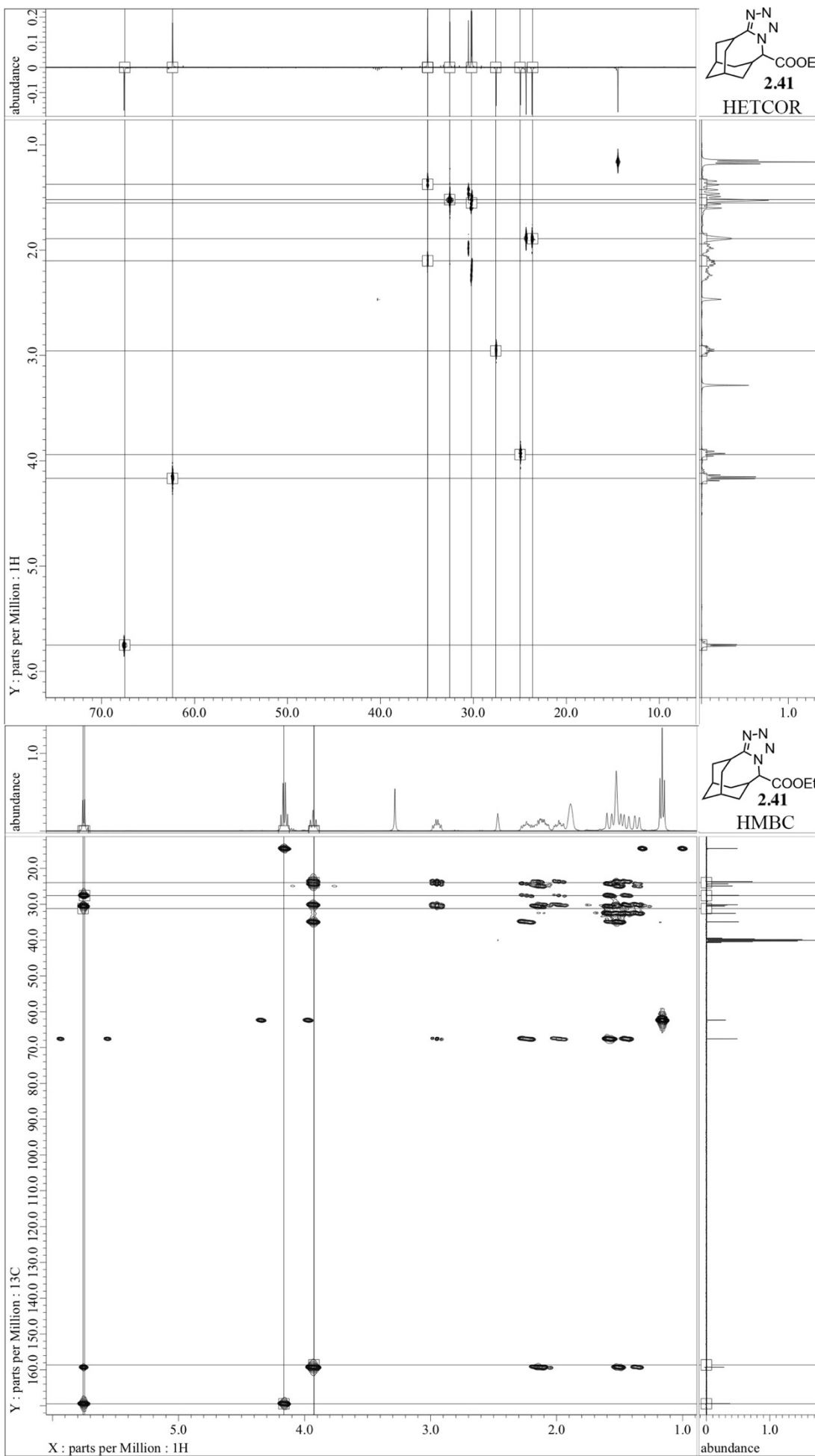


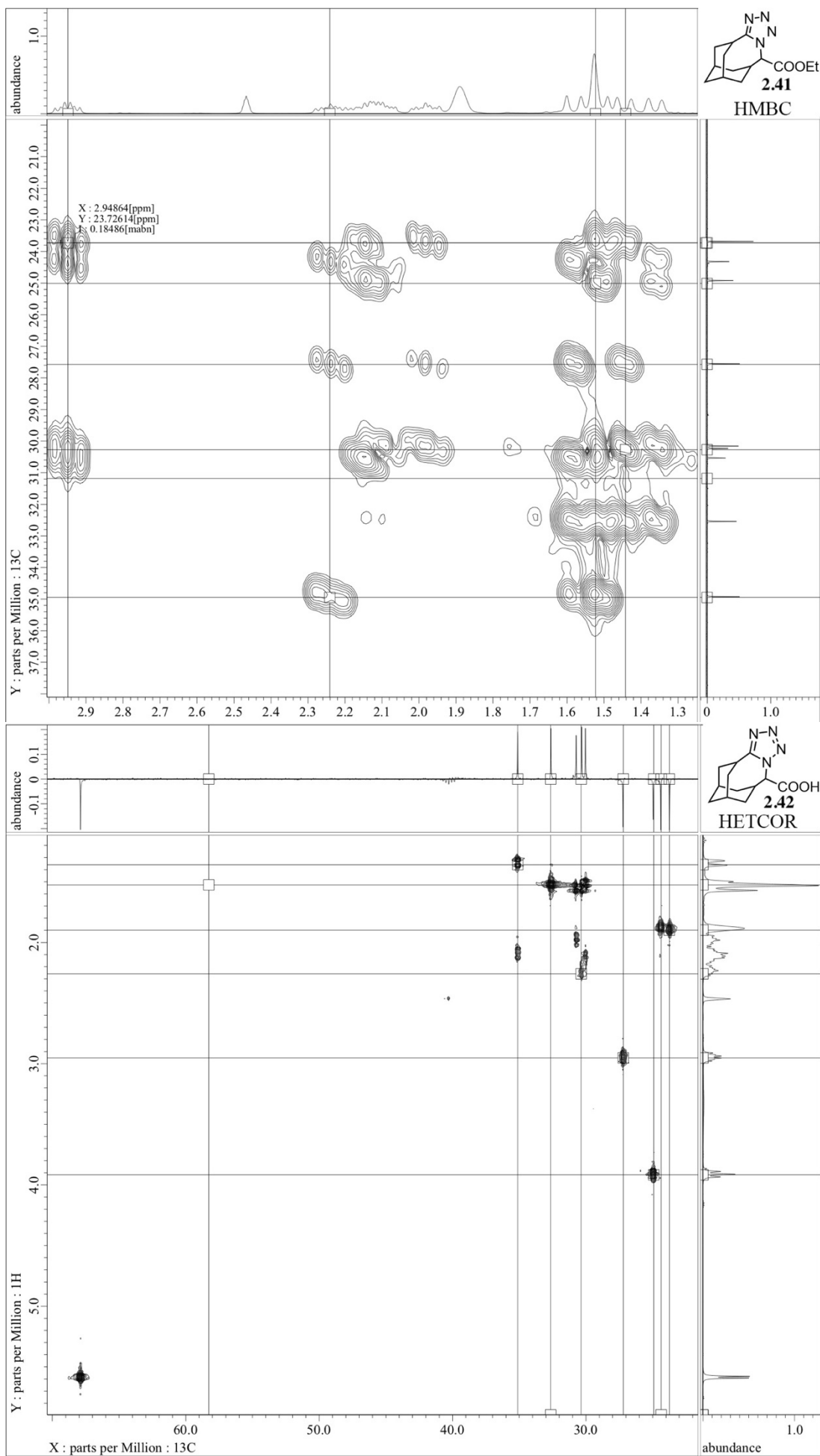


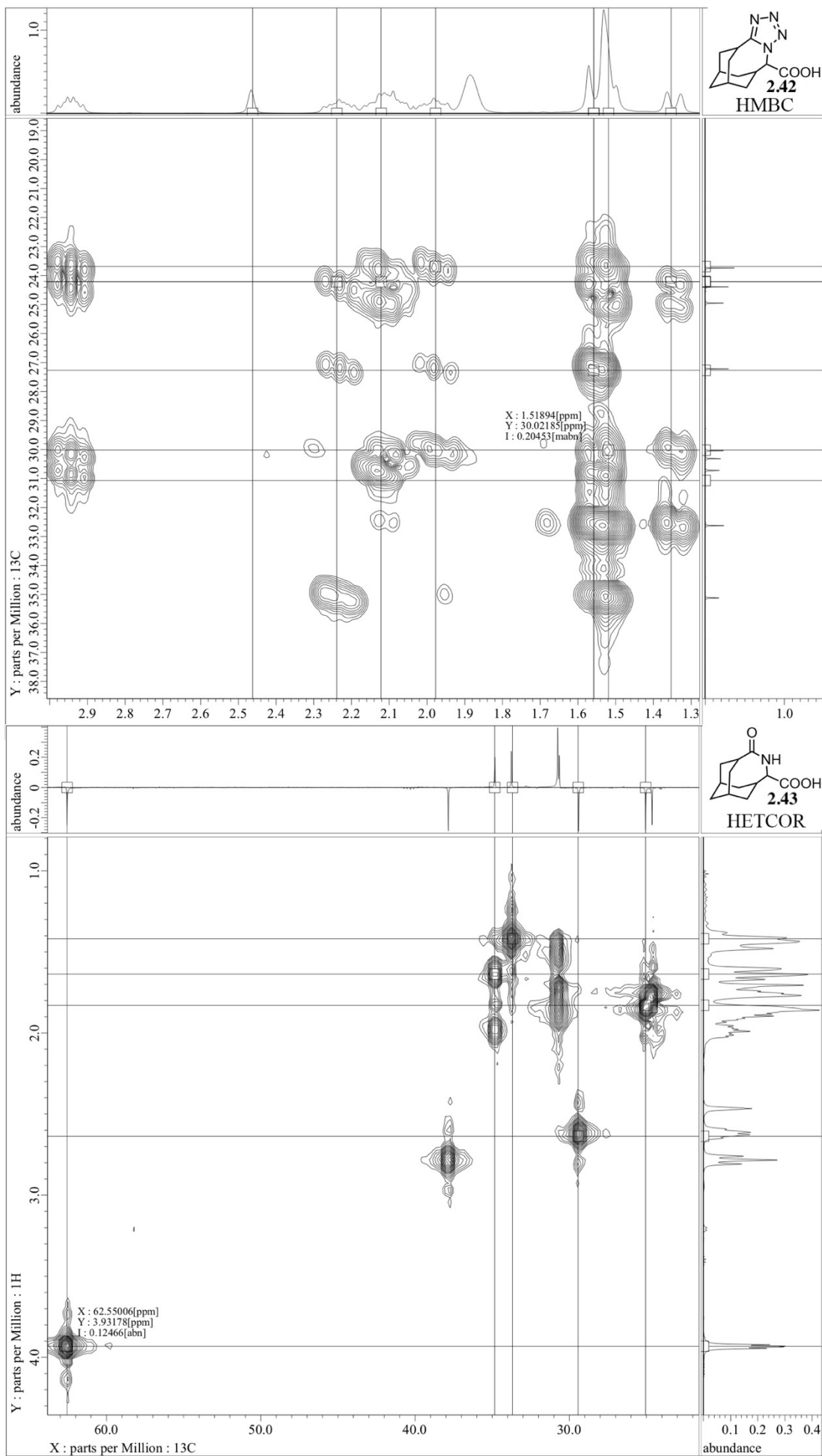




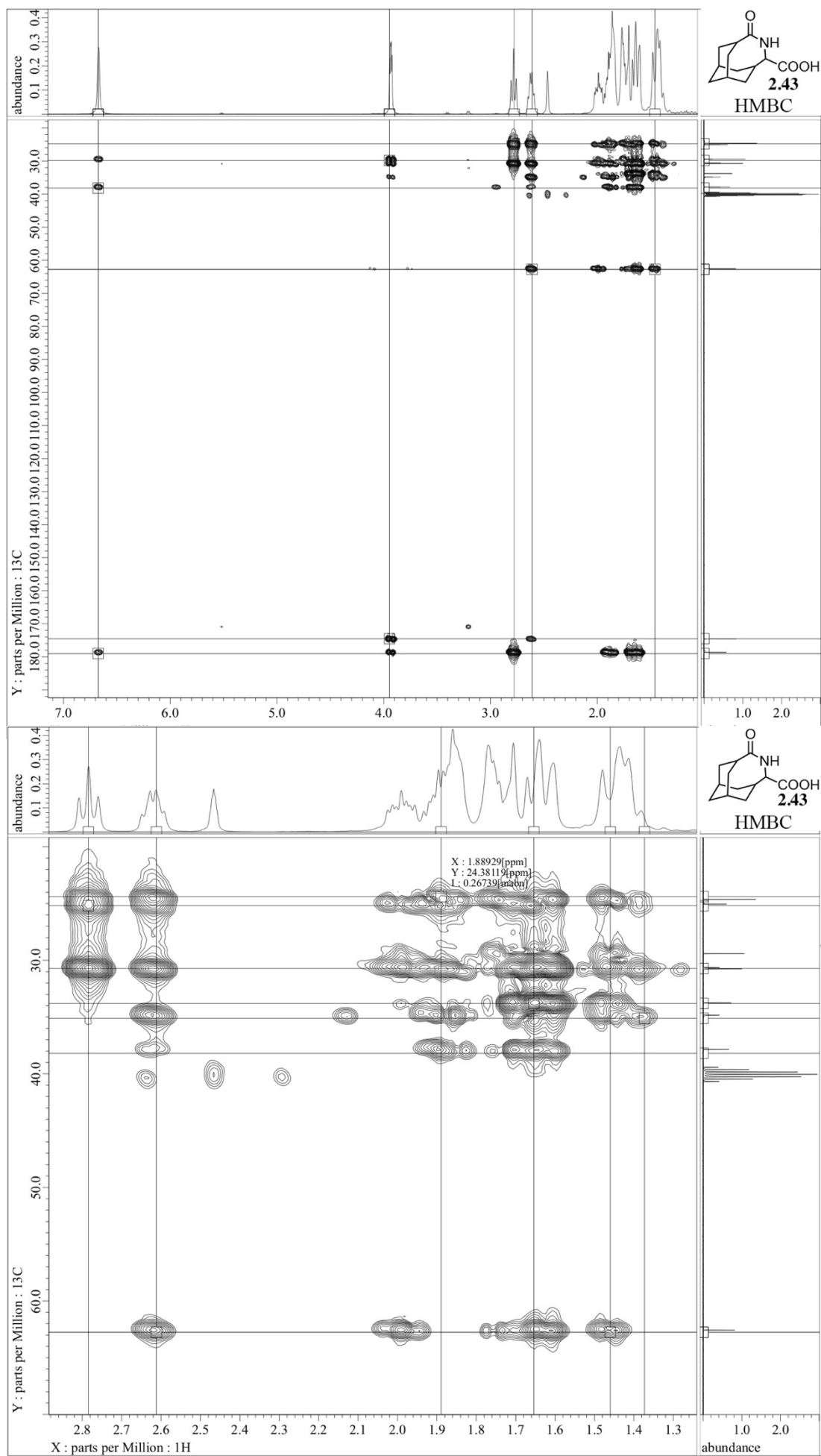


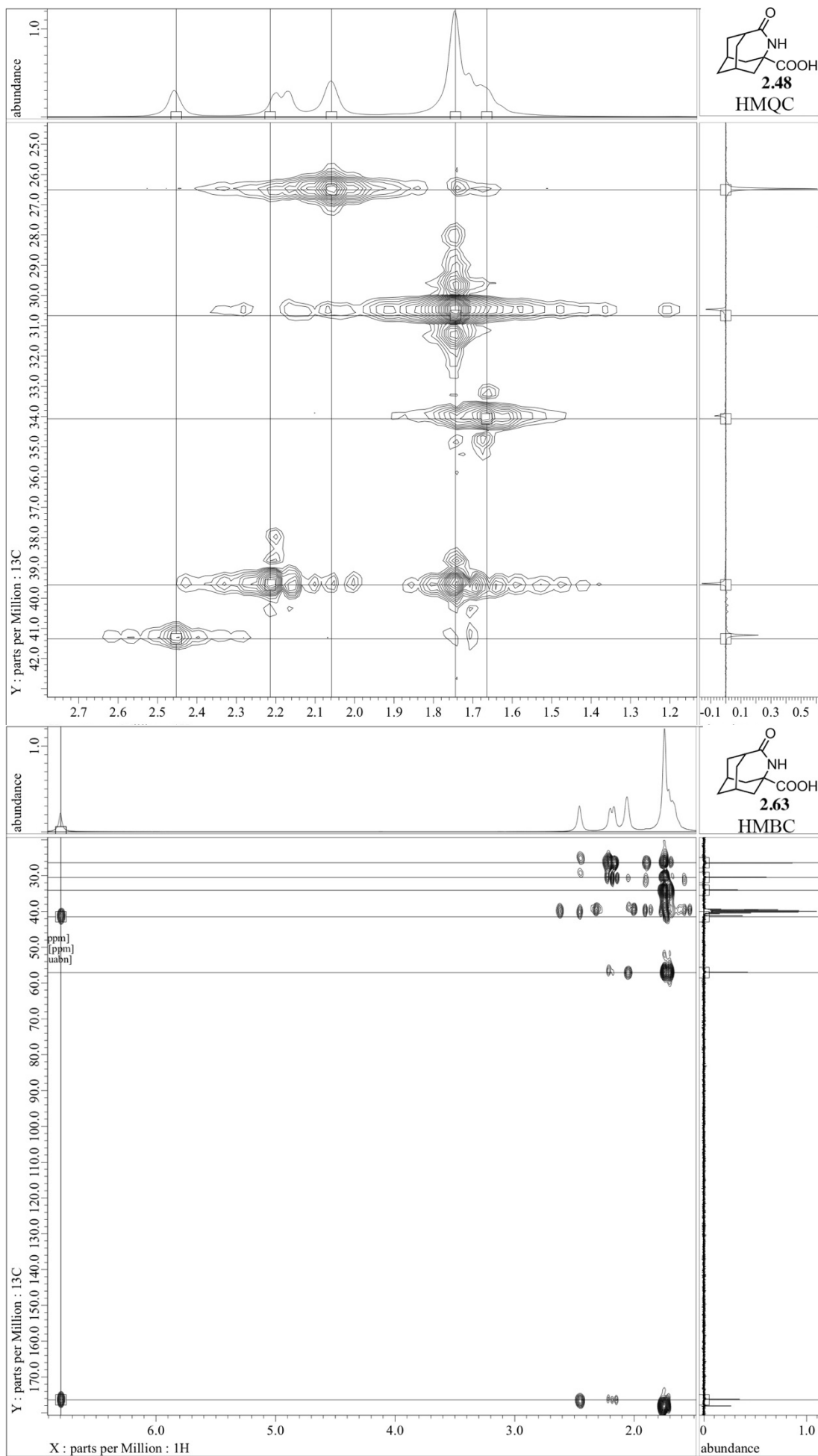


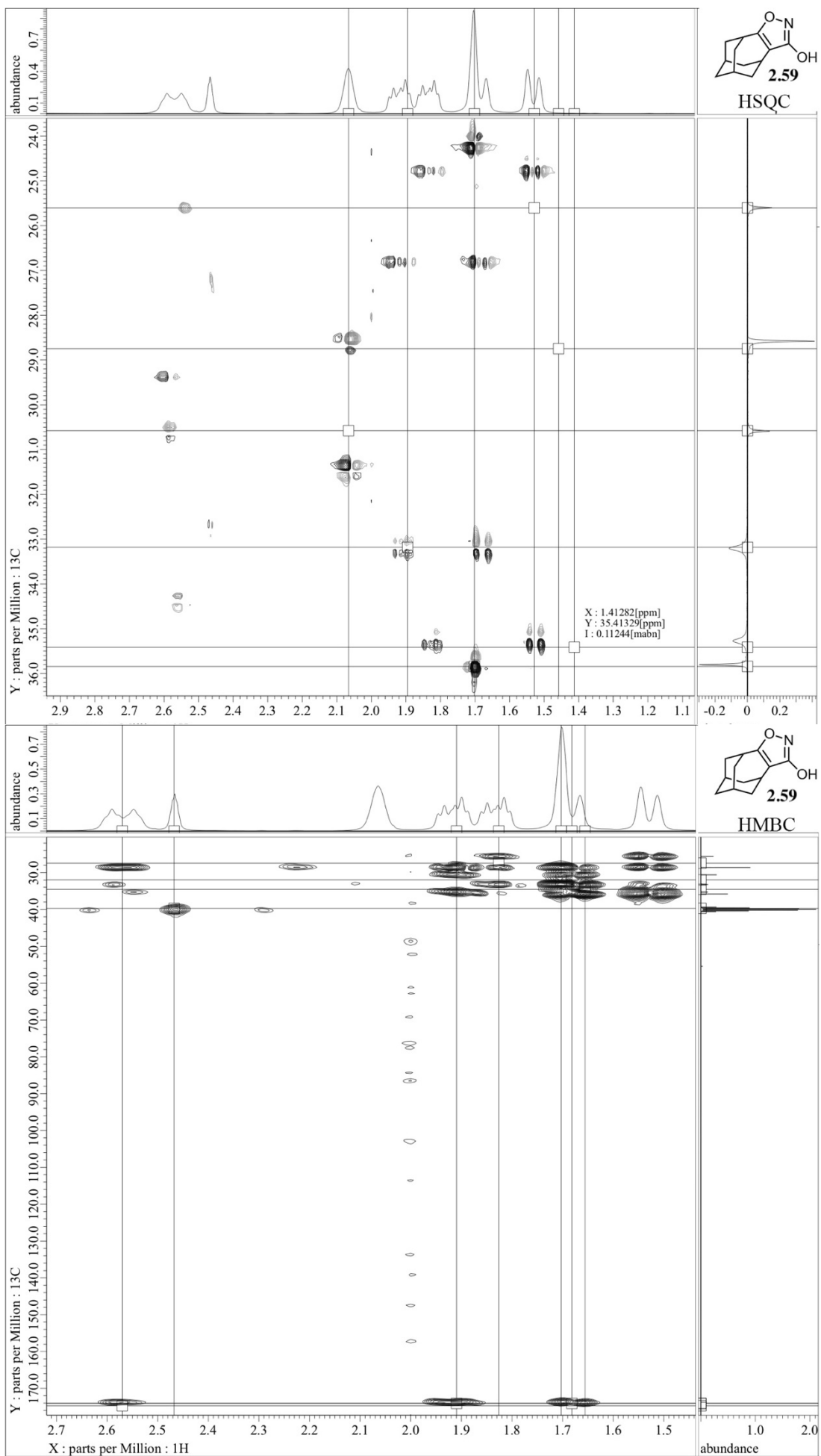


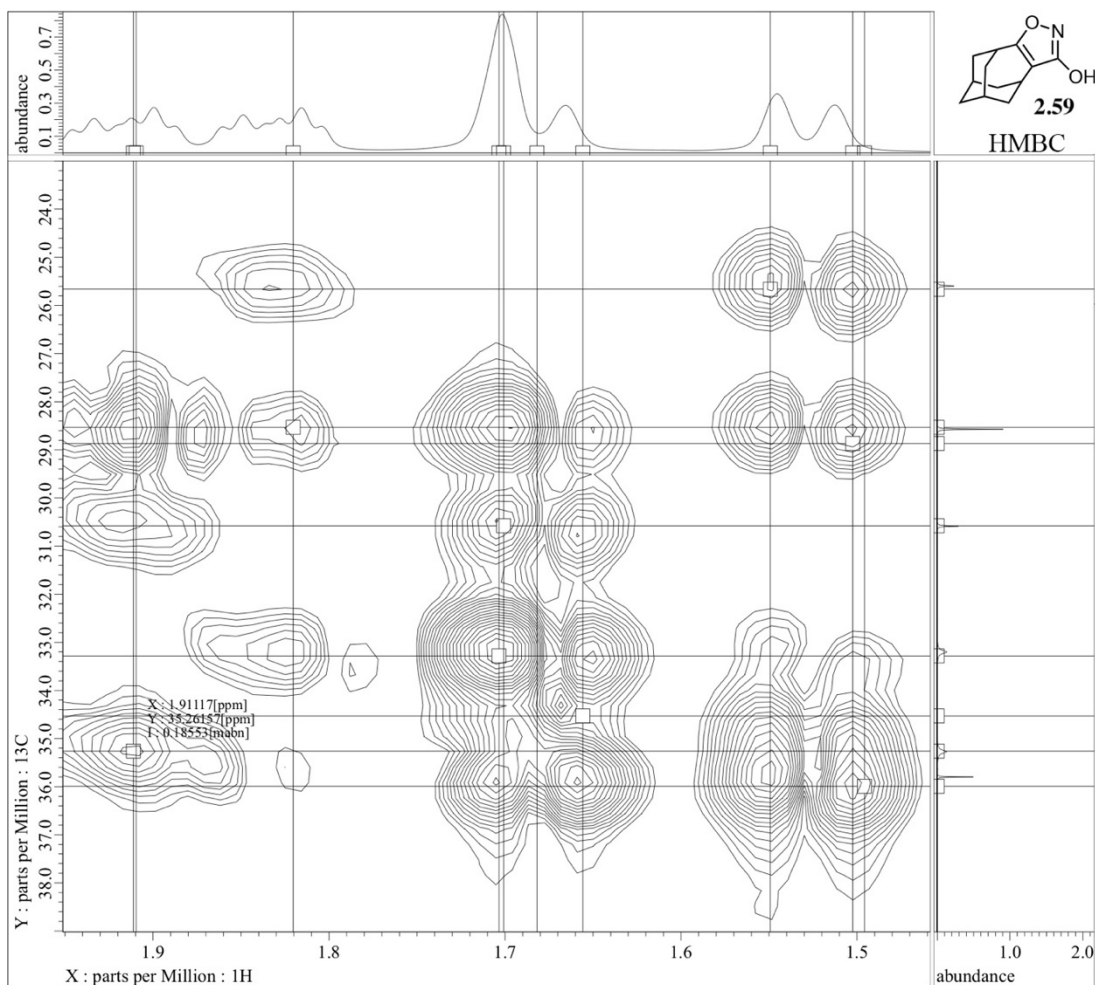












Автор выражает искреннюю благодарность научному руководителю д.х.н., профессору Климочкину Юрию Николаевичу за бесценную помощь в выполнении и написании диссертационной работы; к.х.н., доценту Ширяеву Вадиму Андреевичу и к.х.н., доценту Осипову Дмитрию Владимировичу за помощь в подготовке англоязычных публикаций и участие в обсуждении результатов; д.х.н., профессору Осянину Виталию Александровичу за анализ и оценку диссертации; к.х.н., доценту Баймуратову Марату Рамильевичу и Головину Евгению Валерьевичу за вклад в работу по идентификации полученных соединений. Отдельная благодарность ассистенту Маньковой Полине Анатольевне за ценную помощь в оформлении работы и проявленный интерес. Своей любовью к органической химии, а также базовыми навыками работы в лаборатории я обязан к.х.н., доценту Ивлевой Елене Александровне.